



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: HORTA HERNANDEZ, ANA MARIA
D.N.I./PASAPORTE: ****4810B

PROGRAMA DE DOCTORADO: 423-FARMACIA
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: CIENCIAS BIOMÉDICAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 12/07/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de BEGOÑA ESCALERA IZQUIERDO // ANTONIO YUSTA IZQUIERDO.

Sobre el siguiente tema: ANÁLISIS DE COSTES Y RESULTADOS EN SALUD DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL ÁREA SANITARIA DE GUADALAJARA

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 12 de Julio de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: ADOLFINA RUIZ MARTÍNEZ

EL SECRETARIO

Fdo.: M^a. ANGELES PEÑA FERNÁNDEZ

EL VOCAL

Fdo.: JOSE LUIS ARIAS MEDIANO

Con fecha 24 de Julio de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: HORTA HERNANDEZ, ANA MARIA

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

SIN INCIDENCIAS

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 24 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **HORTA HERNANDEZ, ANA MARIA**, el día 12 de julio de 2019, titulada, **ANÁLISIS DE COSTES Y RESULTADOS EN SALUD DEL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE EN EL ÁREA SANITARIA DE GUADALAJARA** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA

F. Javier de la Mata de la Mata

Documento fechado y firmado digitalmente

Copia por e-mail a:

Doctorando: HORTA HERNANDEZ, ANA MARIA


Secretario del Tribunal: M^a. ANGELES PEÑA FERNÁNDEZ

Director/a de Tesis: BEGOÑA ESCALERA IZQUIERDO // ANTONIO YUSTA IZQUIERDO

Código Seguro De Verificación:	KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	31/07/2019 00:07:30
Observaciones		Página	19/45
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==		



Código Seguro De Verificación:	KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	31/07/2019 00:07:30
Observaciones		Página	20/45
Url De Verificación	https://vfirma.uah.es/vfirma/code/KN2pEJRVMt0P9/Q6smkwIQ==		





Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Farmacia

Análisis de costes y resultados en salud del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara

Tesis Doctoral presentada por

Ana M^a Horta Hernández

Año 2019



Programa de Doctorado en Farmacia

Análisis de costes y resultados en salud del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara

Tesis Doctoral presentada por

Ana M^a Horta Hernández

Directores:

Dra. Josefa Begoña Escalera Izquierdo y Dr. Antonio Yusta Izquierdo

Alcalá de Henares, 2019



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**D. RAFAEL LOZANO FERNÁNDEZ, CATEDRÁTICO DE
UNIVERSIDAD Y COORDINADOR DEL PROGRAMA DE
DOCTORADO INTERUNIVERSITARIO "FARMACIA"**

INFORMA:

Reunida la Comisión Académica del Programa de Doctorado **FARMACIA**, con objeto de evaluar la Tesis Doctoral titulada "**Análisis de costes y resultados en salud del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara**", presentada por **Dña. ANA MARIA HORTA HERNÁNDEZ**, se aprecia, el total cumplimiento de los criterios específicos, aprobados por esta Comisión, que son: Definición de objetivos, adecuación metodológica, discusión de resultados y elaboración de conclusiones.

Por todo lo expuesto, acuerda emitir **INFORME FAVORABLE**, para la admisión a trámite de la misma y su posterior defensa.

Madrid, 8 de abril de 2019

Prof. Dr. Rafael Lozano Fernández
Coordinador del Programa de Doctorado Farmacia



Universidad
de Alcalá

DPTO. CIENCIAS BIOMÉDICAS
UNIDAD DOCENTE FARMACIA Y TECNOLOGÍA
FARMACÉUTICA
Facultad de Farmacia
Ctra Madrid- Barcelona, Km 33,600
28805 Alcalá de Henares (Madrid)
Telf: 91 885 46 57
e-mail: dpto.biomedicas@uah.es

Dña. Begoña Escalera Izquierdo, Profesora Titular del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá y D. Antonio Yusta Izquierdo, Jefe de Sección de Neurología de la Gerencia de Atención Integrada de Guadalajara

CERTIFICAN

Que la tesis realizada por Dña. Ana María Horta Hernández titulada "Análisis de costes y resultados en salud del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara" ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su depósito y defensa.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Alcalá de Henares a 11 de marzo de 2019.

Fdo: Begoña Escalera Izquierdo

Fdo: Antonio Yusta Izquierdo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	I
ABREVIATURAS.....	III
RESUMEN	V
ABSTRACT	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Descripción y Epidemiología	2
1.2 Fármacos modificadores de la enfermedad.....	9
1.3 Análisis farmacoeconómicos en Esclerosis Múltiple	17
1.4 Calidad de vida en Esclerosis Múltiple	20
1.4.1 Cuestionario de calidad de vida específico MSQoL-54.	20
1.4.2 Cuestionario calidad de vida y consumo de recursos.	20
2. INTERÉS, JUSTIFICACIÓN Y ACTUALIDAD DEL TEMA	22
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	25
3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	26
3.2. OBJETIVO GENERAL.....	26
3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4. METODOLOGÍA.....	27
4.1. Diseño del Estudio.....	28
4.2 Ámbito y duración del Estudio	29
4.3. Población a Estudio	29
4.4 Recogida de datos	29
4.4.1 Tamaño muestral	30
4.4.2 Variables.....	30
4.5 Estrategia de búsqueda bibliográfica	32
4.6 Estadística descriptiva	33
4.7 Estadística inferencial.....	34

5.	RESULTADOS	36
5.1	ANÁLISIS DE COSTES.....	37
5.1.1	Coste del tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad.....	37
5.1.2	Costes directos.	37
5.1.3	Costes indirectos.	45
5.2	ESTUDIO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LOS BROTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.....	52
5.2.1	Tratamiento en Hospital de Día con metilprednisolona intravenosa.	54
5.2.2	Tratamiento ambulatorio con fórmula magistral de metilprednisolona oral a altas dosis.....	54
5.2.3	Resultados	55
5.2.4	Discusión.	60
5.3	ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DE LA MARCHA EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON FAMPRIDINA	63
5.3.1	Introducción.	63
5.3.2	Material y métodos.	64
5.3.3.	Resultados	64
5.3.4.	Discusión.	68
5.4	ANÁLISIS GLOBAL DE COSTES CON DATOS DE VIDA REAL.	70
5.4.1	Coste anual fármacos modificadores de la enfermedad según grado de discapacidad.	70
5.4.2	Coste anual por paciente y EDSS.....	73
5.4.3.	Discusión.	75
5.5	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.	76
5.5.1	Encuesta de calidad de vida de pacientes con Esclerosis Múltiple.....	76
5.5.2	Encuesta de calidad de vida de cuidadores de pacientes con Esclerosis Múltiple. ...	85
5.5.3	Calidad de vida relacionada con la salud (MSQoL-54).	88
5.6	RESULTADOS EN SALUD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.....	97
5.6.1	Análisis de la tasa anualizada de brotes.....	97
5.6.2	Tasa anualizada de brotes según línea de tratamiento	101
5.6.3	Tasa anualizada de brotes según vía de administración del FME.	102
5.6.4	Persistencia de los distintos fármacos modificadores de la enfermedad con datos de vida real.....	104
6.	CONCLUSIONES	115
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	118

8. ANEXOS	132
ANEXO 1. ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS).....	133
ANEXO 2. SOLICITUD APROBACIÓN CEIC GAI GUADALAJARA	135
ANEXO 3 APROBACIÓN CEIC GAI GUADALAJARA	136
ANEXO 4 SOLICITUD INFORMACIÓN GERENCIA DE INSPECCIÓN SESCAM	137
ANEXO 5 APROBACIÓN GERENCIA DE INSPECCIÓN SESCAM	138
ANEXO 6: HOJA INFORMATIVA PACIENTES/CUIDADORES.....	139
ANEXO 7: CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTES.....	140
ANEXO 8: CONSENTIMIENTO INFORMADO CUIDADORES.....	141
ANEXO 9: ENCUESTA PACIENTES	142
ANEXO 10: ENCUESTA CUIDADORES.....	145
ANEXO 11: SUBLICENCIA BIBLIOPRO USO CUESTIONARIO MSQOL-54.....	147
ANEXO 12: CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA MSQOL-54 (VERSIÓN TRADUCIDA AL ESPAÑOL)	148
ANEXO 13: TSQM (versión 1.4). CUESTIONARIO MODIFICADO SOBRE LA SATISFACCIÓN CON EL MEDICAMENTO	157
ANEXO 14: TABLA DE COSTES DE LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (AÑOS 2012-2016).....	159
ANEXO 15: TABLA DE COSTES. DEPARTAMENTO DE CONTABILIDAD ANALÍTICA GAI DE GUADALAJARA.....	161
ANEXO 16: CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS DE LA TESIS.....	162

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Begoña Escalera Izquierdo, Directora del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad de Alcalá. Por su apoyo incondicional desde el momento en que esta Tesis era sólo una idea. Gracias por tus consejos y comprensión en la Dirección de este proyecto a lo largo de estos cinco años.

Al Dr. Antonio Yusta Izquierdo, Jefe de la Sección de Neurología del Área de Gestión Integrada de Guadalajara. Compañero y amigo con el que he aprendido que la parte humana en el trato a los pacientes es tan o más importante que los conocimientos técnicos. Gracias por estar siempre dispuesto para resolver mis dudas.

Al Dr. Miguel Torralba González de Suso, Director de la Unidad de Investigación del Área de Gestión Integrada de Guadalajara. Gracias por tu ayuda con el análisis estadístico. Siempre has estado dispuesto para ayudarme con la estadística de los abstract de los congresos, del artículo y por supuesto, de los datos contenidos en esta Tesis. Gracias por tu dedicación amable y comprensiva.

A todos mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Guadalajara, adjuntos y residentes, por su amistad, apoyo y aliento en los momentos difíciles de esta investigación.

A los pacientes de Esclerosis Múltiple de Guadalajara, gracias por haber colaborado en la realización de este estudio. Vuestras aportaciones han sido fundamentales para comprender como afecta la enfermedad a la calidad de vida. Especialmente, muchas gracias a Ana Isabel López Rivera, presidenta de la Asociación de Esclerosis Múltiple de Guadalajara.

Y mi mayor agradecimiento, sin duda, para mi familia.

Ellos han sufrido en primera persona la realización de esta Tesis. Han comprendido lo importante que era para mí culminar este proyecto, y siempre han sabido entender mis ausencias en las tareas cotidianas por estar dedicada a esta investigación. Especialmente mis hijos, Diego y Elena, que han pasado muchas tardes y fines de semana sin su madre, que “tenía que acabar la tesis”.

Por último, GRACIAS -así con letras mayúsculas- a mi mayor consejero en términos científicos y humanos, la persona que más ha creído en este trabajo de investigación, que ha suplido mis ausencias y que me ha ayudado incansablemente, desde el primer día hasta el final.

Gracias a Javier Acevedo, esposo y compañero de proyecto de vida. Sin tu ayuda, estoy completamente segura de que no habría conseguido terminar esta tesis.

ABREVIATURAS

AC: Anticuerpo

AGEMED: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AGI: Área de Gestión Integrada

BHE: Barrera hematoencefálica

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

EC: Ensayo Clínico

EDSS: *Expanded Disability Status Scale (escala ampliada de discapacidad de Kurtzke)*

EM: Esclerosis Múltiple

EMPP: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva

EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente

EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva

FME: Fármacos modificadores de la enfermedad

IFN: Interferon

IM: Vía de administración intramuscular

IP: Incapacidad Permanente

IT: Incapacidad Temporal

IV: Vía de administración Intravenosa

LMP: Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

MP: Metilprednisolona

MSQoL-54: Cuestionario de Calidad de Vida de Esclerosis Múltiple

OMS: Organización Mundial de la Salud

PVL: Precio de venta de laboratorio

RIC: Rango Intercuartílico

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SC: vía de administración subcutánea

SCA: Síndrome Clínicamente Aislado

SESCAM: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha

SNC: Sistema Nervioso Central

SRA: Síndrome Radiológicamente Aislado

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TAB: Tasa anualizada de brotes

VIRUS JC: Virus John Cunningham

RESUMEN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria y discapacitante. A pesar de que desde los años ochenta se han aprobado numerosos fármacos modificadores de la enfermedad (FME), hasta la fecha la EM no tiene cura. El objetivo de este trabajo de investigación es analizar los costes asociados a la EM en el Área de Gestión Integrada (AGI) de Guadalajara. Además, se pretende realizar un análisis de calidad de vida de los pacientes con EM y estudiar los resultados en salud conseguidos con los distintos FME con datos de vida real. Se realizó un estudio observacional retrospectivo del coste global del tratamiento de la EM y resultados en salud de los pacientes atendidos en el AGI de Guadalajara desde 2012 al 2016. Además, se analizó de manera prospectiva la calidad de vida de los pacientes con EM durante 2016-2017. Se calcularon los costes directos e indirectos de la enfermedad: fármacos, pruebas analíticas, Incapacidad Temporal e Incapacidad Permanente. Por otro lado, se analizó el coste del tratamiento de los brotes de la EM comparando la metilprednisolona (MP) intravenosa con una fórmula magistral (FM) de MP oral a altas dosis elaborada en el Servicio de Farmacia Hospitalaria. También se analizó el coste del tratamiento de las alteraciones de la marcha en los pacientes tratados con fampridina. Los costes globales de la enfermedad se analizaron en función del fármaco y grado de discapacidad. En cuanto a la calidad de vida, se realizó una encuesta de elaboración propia a pacientes y cuidadores. Además, se utilizó el cuestionario validado MSQoL-54. Por último, se analizó la tasa anualizada de brotes (TAB) y la persistencia de los distintos fármacos modificadores de la enfermedad. Los resultados mostraron que el coste global de la EM en el AGI de Guadalajara aumentó de 1,7 millones de euros en 2102 (146 pacientes) a 2,5 millones en 2016 (179 pacientes). Dentro de los costes directos de la enfermedad, los FME suponían la mayor partida (1,5 millones de € en 2012 y 2,1 millones de € en 2016). El coste global de la Incapacidad Temporal fue 275.816 € (47 pacientes) y el de la Incapacidad Permanente 404.814 € (12 pacientes). En el estudio de minimización de costes, la FM de MP oral a altas dosis fue un 91% más económica ($p < 0,001$) que la MP intravenosa para el tratamiento de los brotes de EM, logrando un ahorro de 60.000 € en 5 años. El uso de fampridina permitió reducir en 4 segundos ($p < 0,018$) el tiempo necesario para realizar el test de los 25 pies. La encuesta propia mostró que la situación económica de los pacientes sufrió un cambio estadísticamente significativo ($p < 0,001$) tras el diagnóstico de la enfermedad. La calidad de vida analizada según el cuestionario MSQoL-54 mostró diferencias estadísticamente significativas en la subescala física ($p < 0,003$) y mental ($p < 0,01$) de los pacientes con discapacidad leve (EDSS: 0-3,5) y moderada (EDSS: 4-6,5). Los FME de primera línea produjeron una disminución en TAB de 0,37 (IC95%: 0,234 a 0,585) $p = 0,001$. Los FME de segunda línea produjeron una mayor

disminución en la TAB (0,65), aunque sin significancia estadística ($p=0,137$). El FME con mayor persistencia fue el interferón β -1a IM con 147 meses (IC95%: 123 a 171). En los pacientes con EDSS<4, la persistencia con FME de primera línea fue de 122 meses (IC95%: 95-148), mayor que para los FME de segunda línea: 94 meses (IC95%: 75-112). Justo al contrario sucede en los pacientes con EDSS>4: la persistencia con FME de segunda línea fue de 87 meses (IC95%: 67-107), mayor que con los FME de primera línea 50 meses (IC95%: 20-80). Por último, se puede concluir que es fundamental tratar a los pacientes con EM de manera precoz para frenar la progresión de la enfermedad y disminuir los brotes. La FM de MP a altas dosis es una alternativa coste-efectiva para el tratamiento de los brotes de EM. El uso de fampridina mejora la capacidad de la marcha, disminuye la espasticidad y la fatiga con un perfil de efectos adversos favorable. La encuesta de calidad de vida muestra como la EM afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes (situación laboral, tiempo de ocio y hábito de vacaciones). Los FME producen una disminución en la TAB y frenan la progresión de la discapacidad. Los pacientes naïve presentan una mayor persistencia con los FME frente a los pacientes pretratados.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune, inflammatory and disabling disease. Although many disease-modifying drugs (DMDs) have been approved since the 1980s, MS has no cure to date. The objective of this research work is to analyze the costs associated with MS in the Integrated Management Area (IMA) of Guadalajara and to study the health outcomes achieved with the different DMDs with real life data. A retrospective observational study of the overall cost of MS treatment and health outcomes of patients treated at Guadalajara IMA was made from 2012 to 2016. In addition, the quality of life of patients with MS during 2016-2017 was prospectively analyzed. The direct and indirect costs of the disease were calculated: drugs, analytical tests, Temporary Disability and Permanent Disability. On the other hand, the cost of MS relapses treatment was analyzed by comparing intravenous methylprednisolone (MP) with a formulation of oral high-dose MP prepared at the Hospital Pharmacy Service. The cost of the treatment of gait disturbances in patients treated with fampridine was also analyzed. The overall costs of the disease were analyzed according to the drug and degree of disability. Regarding the quality of life, a self-prepared survey was conducted to patients and caregivers. In addition, the validated questionnaire MSQoL-54 was used. Finally, the annualized relapse rate (ARR) and the persistence of the different DMDs were analyzed.

Results showed that the overall cost of MS in the IMA of Guadalajara increased from € 1.7 million in 2012 (146 patients) to € 2.5 million in 2016 (179 patients). Within the direct costs of the disease, DMDs represented the largest amount (€ 1.5 million in 2012 and € 2.1 million in 2016). The overall cost of Temporary Disability was € 275.816 (47 patients) and the Permanent Disability € 404.814 (12 patients). Cost-minimisation analysis showed that high-dose oral MP formula was 91% cheaper ($p < 0.001$) than intravenous MP for the treatment of MS relapses, achieving a saving of € 60.000 in 5 years. The use of fampridine allowed to reduce in 4 seconds ($p < 0.018$) the time necessary to perform the 25-foot test. The self-prepared survey showed that the economic situation of the patients underwent a statistically significant change ($p < 0.001$) after the diagnosis of the disease. The quality of life analyzed according to the MSQoL-54 questionnaire showed statistically significant differences in the physical ($p < 0.003$) and mental subscale ($p < 0.01$) of the patients with mild (EDSS: 0-3,5) and moderate disability (EDSS: 4-6,5). First line DMDs produced a decrease in the ARR of 0.37 (95% CI: 0.234 to 0.585) $p=0.001$. Second line DMDs produced a greater decrease in the ARR (0.65), although without statistical significance ($p = 0.137$). IM interferon β -1a was the DMD with the highest persistence 147 months (95% CI: 123 to 171). In patients with EDSS <4 , persistence with first line DMDs was 122 months (95% CI: 95-148), higher than for second line DMDs: 94 months (95% CI: 75-112). Just

the opposite happened in patients with EDSS > 4: persistence with second line DMDs was 87 months (95% CI: 67-107), greater than with first line DMDs 50 months (95% CI: 20-80).

Finally, we can conclude that It is essential to treat patients with MS early to slow the progression of the disease and to reduce relapses. High-dose oral MP formula is a cost-effective alternative to IV MP for the treatment of MS relapses. The use of fampridine improves walking ability, decreases spasticity and fatigue with a favorable adverse effects profile. The self-prepared survey shows how MS negatively affects the quality of life of patients (work situation, leisure time and holiday habit). DMDs produce a decrease in the ARR and slow the progression of disability. Naive patients have greater persistence with DMDs compared to pre-treated patients.

1. INTRODUCCIÓN

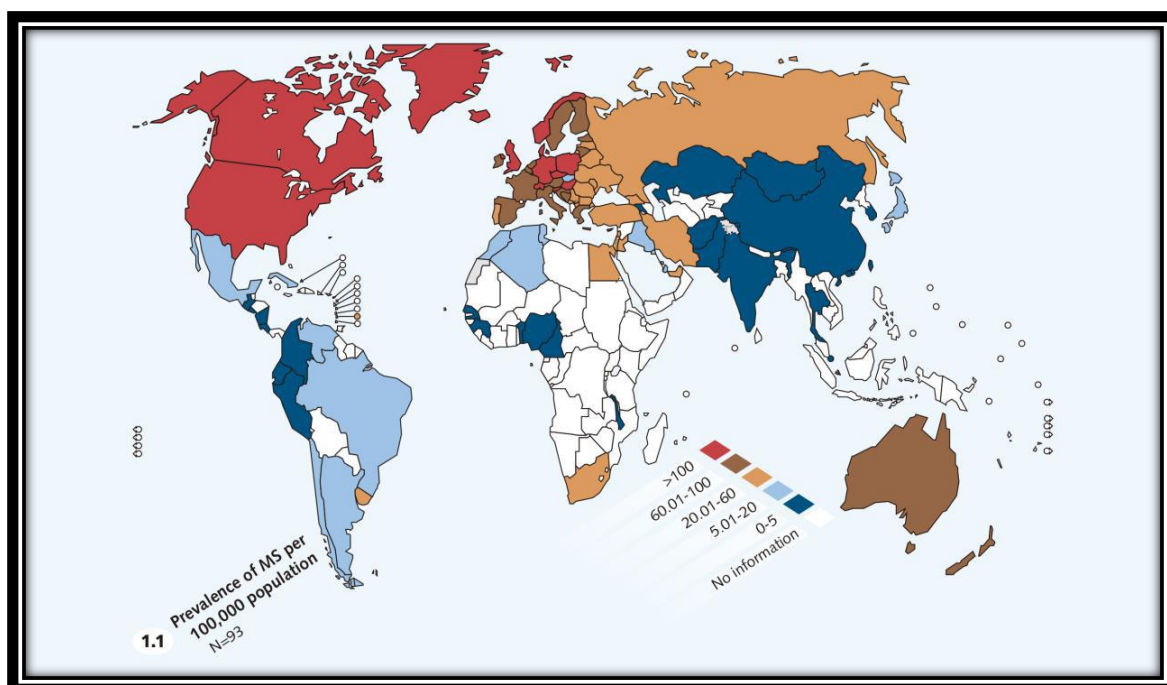
1.1 Descripción y Epidemiología

La esclerosis múltiple (EM) es la enfermedad inflamatoria desmielinizante autoinmune más común del sistema nervioso central, y es la segunda causa de discapacidad en adultos jóvenes en nuestro medio¹.

Aunque puede afectar a individuos de cualquier edad, la EM se diagnostica en edades comprendidas entre los 20-40 años² y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres³. Ocurre en la mayoría de los grupos étnicos, pero es más común entre los europeos de origen caucásico del norte de Europa, aumentando la frecuencia cuanto más nos alejamos del ecuador⁴.

En 2008, la Organización Mundial de la Salud (OMS) junto con la Federación Internacional de Esclerosis Múltiple, publicó el primer Atlas de Esclerosis Múltiple⁵ tras un estudio internacional de 2 años (2005-2007). La prevalencia global estimada fue de 30 casos/100.000 habitantes (rango: 5-80), correspondiendo el valor más alto a la región europea (80/100.000) (figura 1).

Figura 1. Prevalencia de la esclerosis múltiple en el mundo (*Atlas de EM. OMS 2008*)

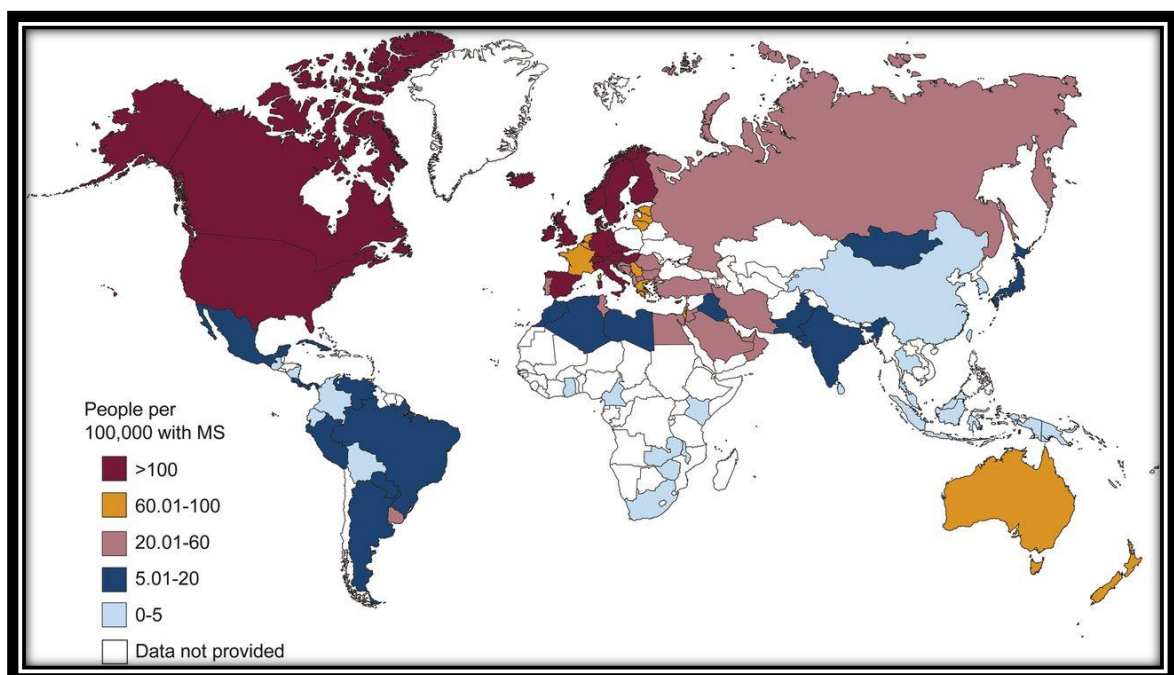


La incidencia global estimada fue de 2,5 casos/100.000 (rango: 1,1–4), también con mayor incidencia en Europa (3,8 casos/100.000). La edad media resultó ser de 29,2 años (RIC: 23,3-31,8). El ratio hombre/mujer de 0,5 y en Europa de 0,6.

En 2013, el Dr. Paul Browne⁶ actualizó y publicó en *Neurology* un nuevo Atlas Mundial de EM (figura 2). Esta actualización incluía datos sobre EM pediátrica, neuromielitis óptica y el acceso a los últimos medicamentos aprobados. Consiguió datos de 104 países, incluyendo 12 países nuevos respecto al atlas del 2008. Representaba el 87% de la población mundial. Los datos clave de la actualización del 2013 incluían:

- El número estimado de pacientes de EM se había incrementado de 2,1 millones en el año 2008 a 2,3 millones en el año 2013.
- Se habían incrementado los recursos sanitarios respecto al 2008 (aumento en el número de neurólogos y equipos de RMN).
- El número de asociaciones y grupos de pacientes EM se habían incrementado a nivel mundial desde 2008.

Figura 2. Prevalencia global de la esclerosis múltiple en 2013 (*Paul Browne et al. Neurology 2014; 83:1022-1024*).



En España, los últimos datos de prevalencia publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) corresponden al año 2008⁷ y son de 1,44 casos/1.000 habitantes \geq 6 años (2,04/1.000 habitantes entre el sexo femenino). Datos más recientes de nuestro país arrojan cifras de prevalencia media en España de 50-100 pacientes/100.000 habitantes, lo que supondría un total de 50.000 pacientes en todo el país^{8,9}.

En la actualidad la EM afecta a más de 2,5 millones de personas en el mundo¹⁰, 700.000 en Europa⁶ y 47.000 España¹¹. La incidencia de EM varía entre regiones, con tasas de 8-10 nuevos casos por 100.000 habitantes en latitudes altas^{12,13}.

Tanto la prevalencia como la incidencia de la EM están aumentando en todo el mundo. Se ha postulado que el incremento sufrido de la prevalencia de 2 a 3 veces en los últimos 50 años se puede explicar en parte por la mejora de las herramientas de diagnóstico y el aumento de la esperanza de vida de las personas con EM. El aumento de 2 veces en la incidencia durante el mismo plazo de tiempo puede atribuirse a una disminución marcada de las enfermedades infecciosas y un aumento de las enfermedades autoinmunes¹⁴.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la EM se caracteriza por áreas multifocales de desmielinización con pérdida de oligodendrocitos y esclerosis astrogial. La lesión axonal es, asimismo, un hecho relevante y precoz en la EM. El concepto de que la EM es una enfermedad de la sustancia blanca es hoy en día obsoleto. Existe una extensa desmielinización cortical con afección de la sustancia gris cerebral. Estudios iniciales ya demostraron folículos de células B en las leptomeninges en pacientes con formas secundariamente progresivas de EM¹⁵. Estudios posteriores refuerzan estos hallazgos observándose una relación entre la presencia de dichos folículos y la inflamación leptomeníngea que, a su vez, se correlaciona con el grado de activación microglial y la desmielinización cortical¹⁶. En este sentido, Lucchinetti et al¹⁷ demuestran que hay desmielinización cortical en el 38% de los pacientes a los que se les realiza una biopsia cerebral por lesiones en sustancia blanca. En el 82% de estos pacientes se observa infiltración de células T CD3+ y en el 41% desmielinización asociada a macrófagos. También se encontró una asociación topográfica entre la desmielinización cortical y la inflamación meníngea. Sobre la base de estos hallazgos, se ha postulado que éste podría ser un mecanismo asociado a la progresión de la enfermedad. Recientemente, Chang et al¹⁸ apuntan a la remielinización cortical como una de las dianas terapéuticas futuras en la EM.

El diagnóstico de EM se confirma patológicamente por la presencia de placas desmielinizadas multifocales inflamatorias distribuidas en el SNC en el tiempo y en el espacio. Estas lesiones suelen implicar ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), inflamación multifocal, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración axonal. Si bien la destrucción de la mielina del SNC y oligodendrocitos mediada por el sistema inmune se considera la patología primaria de la EM, existen indicios de que la pérdida axonal progresiva es la causa más frecuente de la discapacidad neurológica irreversible.

Aunque la etiología de la EM no se ha descubierto y sigue siendo objeto de investigación, se cree que la enfermedad se puede deber a una combinación de factores ambientales, infecciosos e inmunológicos en individuos genéticamente susceptibles^{19,20}. Por ejemplo, la exposición reducida a la luz solar o falta de vitamina D²¹, el tabaco²², y la infección por Virus de Epstein-Barr²³ se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la EM. Por otro lado, hay estudios que indican que el 40% de los pacientes con EM tienen el haplotipo HLA-DR2, lo que sugiere una predisposición genética. Sin embargo, no todos los individuos con el haplotipo HLA-DR2 desarrollan EM²⁴.

El modelo patogénico de la EM basado en la inmunidad celular mediada por células T resulta el más aceptado en la actualidad; no obstante, los datos inmunopatológicos de patrones heterogéneos sugieren la existencia de diferentes mecanismos patogénicos. Lo más probable es que, en primer lugar, intervengan las células T, iniciando el proceso inflamatorio y, posteriormente, las células B (que en condiciones normales no pueden atravesar la BHE), y otros elementos presentes en la sangre, como anticuerpos y complemento, pasen a través de la BHE al SNC y participen en la respuesta inmunológica.

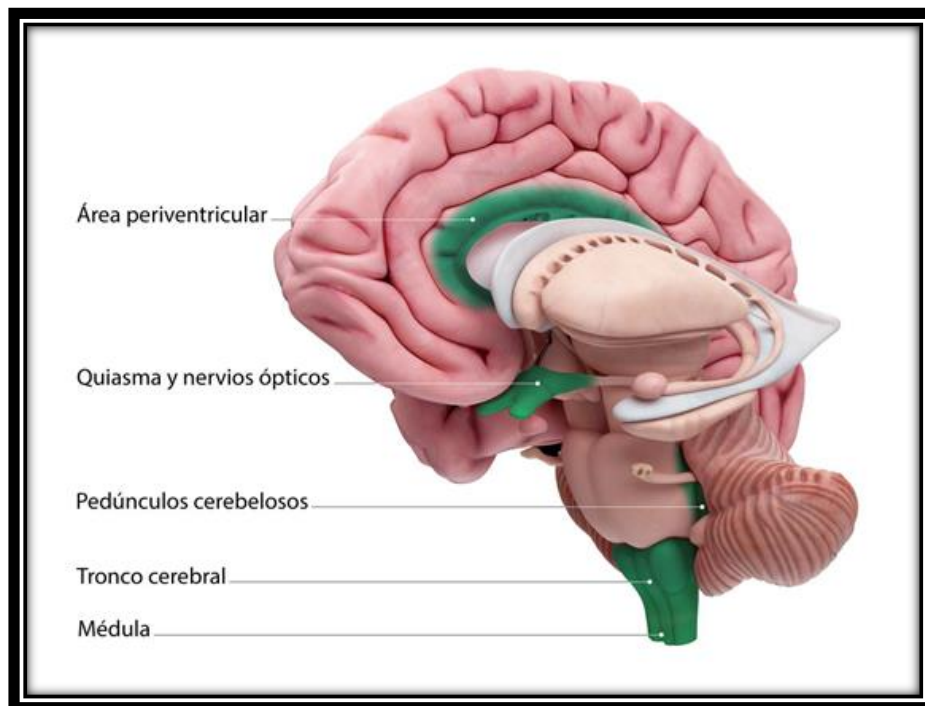
En la EM se distinguen la lesión aguda, en la que el fenómeno patológico fundamental es la inflamación, y la lesión crónica, en la que destacan la desmielinización, la degeneración axonal y la gliosis. Independientemente de cuál sea la causa de la enfermedad, axones y neuronas son objetivos terapéuticos en la EM.

La fisiopatología del cuadro clínico de la EM es consecuencia de las lesiones patológicas observadas en el SNC. El proceso de desmielinización produce una alteración en la conducción saltatoria típica de las vías mielinizadas normales, lentificándose la conducción e incluso bloqueándose, lo que da lugar, cuando la alteración ocurre en una vía elocuente, a la aparición de los síntomas de la enfermedad. Entendemos por áreas elocuentes aquellas zonas cerebrales

que tienen una alta expresividad funcional, como por ejemplo el área motora, situada en el lóbulo frontal, que permite el movimiento de brazos, piernas y musculatura facial. De tal manera, una lesión en dicha localización puede provocar una debilidad en alguna de las extremidades (paresia o hemiparesia) o asimetrías faciales por debilidad de los músculos de la cara.

La remielinización no suele llegar a formar vainas de mielina como las originales, siendo los **internodos** más cortos, y apareciendo las disfunciones más crónicas. La característica clínica más llamativa de la EM es su gran variabilidad: los síntomas y signos determinados por la localización de las lesiones desmielinizantes pueden ocurrir a todo lo largo del neuroeje. Las lesiones muestran predilección por ciertas partes del SNC (periventriculares, nervio y **quiasma óptico**, tronco cerebral, **pedúnculo cerebeloso**, y médula) (fig. 3), dando lugar a debilidad, **parestesias**, alteración de la visión, **diplopía**, **nistagmo**, **disartria**, **temblor intencional**, **ataxia**, alteración de la sensibilidad profunda, disfunción vesical, **paraparesia**, alteraciones emocionales, deterioro intelectual y otros síntomas.

Figura 3. Localizaciones frecuentes de las lesiones de esclerosis múltiple en el SNC



La clasificación más reciente de las manifestaciones clínicas de la EM incluye las siguientes manifestaciones fenotípicas²⁵:

- **Esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR):** la gran mayoría de los pacientes con EM inicialmente siguen un curso de recaída-remisión, definida por exacerbaciones agudas (brotes) de las que normalmente se recuperan completa o incompletamente, con periodos de estabilidad clínica relativa en el medio. Una exacerbación, recaída o brote, es definida por el Panel Internacional sobre el Diagnóstico de la esclerosis múltiple como "síntomas informados por los pacientes o signos típicos objetivamente observados de un evento desmielinizante inflamatorio agudo en el SNC, actuales o históricos, con duración mínima de 24 h, en ausencia de fiebre o infección".

- **Síndrome clínicamente aislado (SCA):** es la presentación inicial de un paciente con síntomas clínicos típicos de un evento desmielinizante. Un paciente se clasifica como SCA cuando hay evidencia clínica de una sola exacerbación y la RM no cumple plenamente los criterios de EMRR (no cumple diseminación en el tiempo). Desde un punto de vista práctico, hay poca distinción en la forma de enfocar a un paciente clasificado como SCA en comparación con EMRR. Se ha demostrado que los pacientes con un típico SCA, especialmente los que tienen lesiones cerebrales coherentes con la esclerosis múltiple en RM, tienen una alta probabilidad de reunir de criterios EMRR en el futuro y un tratamiento temprano es eficaz en la prevención de recaídas adicionales.

- **Síndrome radiológicamente aislado (SRA):** son pacientes que muestran anomalías radiológicas, detectadas tras hallazgos casuales en una RM realizada por motivos diversos, coherentes con EM y sin manifestaciones clínicas. El grupo MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) propone que los criterios de RM utilizados para establecer la difusión en tiempo y espacio en la EM deben aplicarse para la evaluación de los SRA y que se puede hacer un diagnóstico de EM cuando se presenta un ataque clínico en pacientes con SRA con evidencia de diseminación en el tiempo (que por definición tienen difusión en el espacio).

- **Esclerosis múltiple primariamente progresiva (EMPP):** describe pacientes con progresiva disminución de la función neurológica desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes con mayor frecuencia presentan clínicamente entre otros síntomas una mielopatía progresiva, aunque también pueden presentar un síndrome cerebeloso progresivo.

- **Esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP):** está definida por una progresión gradual después de un curso de recaídas inicial. Se produce en hasta el 40 % de los pacientes con evento inicial hace 20 años. En general se caracteriza por una disminución gradual en el funcionamiento neurológico, a menudo predominantemente implica áreas del SNC previamente involucrados durante el curso de las recaídas. La transición a EMSP puede ser difícil de establecer y, a menudo, se reconoce sólo retrospectivamente.

En la actualidad, la Escala EDSS de Kurtzke²⁶ para la discapacidad expandida (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*) es el “gold standard” y el método más extendido en los ensayos clínicos (EC) y en los estudios epidemiológicos para cuantificar la discapacidad de la EM y medir el efecto de los fármacos. Se basa en la medida de las deficiencias de varios sistemas neurológicos (motriz, cerebelo, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual y mental).

La escala EDSS mide la discapacidad de la enfermedad en una escala que va de 0 (0, examen neurológico normal) a 10 (10, muerte debida a la EM), en intervalos de 0.5 unidades. Las puntuaciones más bajas (1.0 a 4.5) se refieren a los pacientes con EM que son completamente ambulatorios, medido en las extremidades superiores e inferiores. Las puntuaciones más elevadas de 5.0 a 9.5 describen discapacidad en la deambulación (sólo extremidades inferiores). Ver la tabla incluida en Anexo 1.

1.2 Fármacos modificadores de la enfermedad

No existe un tratamiento curativo para la EM, y la estrategia terapéutica tiene como objetivo reducir el riesgo de brotes y la progresión de la discapacidad. En la década de 1990, se introdujeron los primeros fármacos modificadores de la enfermedad (FME) inyectables y se transformó el tratamiento de la EM.

Los ensayos clínicos (EC) aleatorizados controlados con placebo demostraron que estos FME inyectables reducían el número de brotes y ralentizaban la progresión de la discapacidad en la EM²⁷⁻²⁹. En los últimos años, se ha visto una importante expansión de las opciones terapéuticas tanto parenterales como orales para el tratamiento de la EM, con 12 FME aprobados por la Agencia Europea del Medicamento en enero de 2019.

Los FME son fármacos dirigidos hacia la patología subyacente de la EM, incluyendo el daño focal y el difuso. El daño focal (lesiones inflamatorias) se manifiesta clínicamente como brotes mientras que el daño difuso (neurodegeneración y pérdida de volumen cerebral) ha sido más estrechamente asociado con la progresión de la discapacidad y el deterioro cognitivo. El objetivo final del tratamiento de la EM con los FME disponibles en la actualidad es una completa remisión de la actividad clínica y radiográfica de la enfermedad. En resumen, el objetivo de los FME es disminuir el número de brotes y enlentecer la progresión de la discapacidad.

El primer FME aprobado fue el interferón (IFN) β -1b subcutáneo (SC), seguido del IFN β -1a intramuscular (IM) y del IFN β -1a SC. A continuación, se autorizó el acetato de glatirámico (AG) SC. Los IFN y el AG son seguros y bien tolerados, pero insuficientes para el control de actividad de la enfermedad en una gran proporción de pacientes. Se encuentran dentro del grupo de FME de primera línea.

En el año 2004, la Agencia de Medicamentos Americana (FDA) aprobó el primer anticuerpo monoclonal intravenoso para el tratamiento de la EM (natalizumab). Este fármaco fue aprobado en España en 2006. Posteriormente, en 2011 se aprobó en nuestro país el primer fármaco oral para la EM (fingolimod). Le siguieron teriflunomida en 2013 y dimetilfumarato aprobado en 2014. Teriflunomida y dimetilfumarato son también FME de administración oral.

La tabla 1 muestra los EC pivotaes y el resultado de variables principales de estos FME:

Tabla 1. Ensayos Clínicos Pivotales de los FME incluidos en el estudio

FME	Ensayos Clínicos pivotales
IFN β -1a	PRISMS (1998) ³⁰ : 184 pacientes/189 con placebo. Brotes-año: 0,87; placebo: 1,28
IFN β -1a	MSCRG (1996) ³¹ : 158 pacientes/143 con placebo. Brotes-año: 0,61; placebo: 0,9
IFN β -1b	MSSG (1993) ³² : 115 pacientes/112 con placebo. Brotes-año 0,84; placebo: 1,27
Acetato de glatirámico	AG 20 mg. Cop1 MSSG (1995) ²⁷ : AG 20mg/día 125 pacientes/126 con placebo. Brotes-año: 0,59; placebo: 0,84 AG 40 mg, GALA (2013) ²⁰ : AG 40 mg 3 veces semana 943 pacientes/461 con placebo Brotes-año: 0,331, placebo 0,505
Natalizumab	AFFIRM (2006) ³³ : 627 pacientes/312 con placebo Brotes año (1 ^{er} año): natalizumab: 0,261, placebo: 0,805. Brotes-año (2 años): natalizumab: 0,235, placebo: 0,733. Progresión: <i>hazard ratio</i> frente a placebo = 0,58
Fingolimod	FREEDOMS (2010) ³⁴ : 1.033 pacientes. Brotes-año: 0,16-0,18; placebo: 0,4 TRANSFORMS (2010) ³⁵ : fingolimod 0,5 mg (n =429), fingolimod 1,25 mg(n = 420), IFN β -1a IM (n = 431) Brotes-año: 0,5 mg: 0,16 (0,12–0,21); 1,25 mg: 0,20 (0,16–0,26); IFN β -1a IM: 0,33 (0,26–0,42)
Dimetilfumarato	DEFINE(2012) ³⁶ : dimetilfumarato 240 mg BID (n = 410), dimetilfumarato 240mg TID (n = 416), placebo (n = 408) Brotes-año: Grupo BID: 0,17 (0,14–0,21); TID: 0,19 (0,15–0,23); placebo: 0,36 (0,30–0,44) CONFIRM(2012) ³⁷ : dimetilfumarato 240 mg BID (n = 359), dimetilfumarato 240mg TID (n =345), placebo (n = 363), AG (n = 350) Brotes-año: Grupo BID: 0,22 (0,18–0,28); TID: 0,20 (0,16–0,25); placebo: 0,40 (0,33–0,49); AG: 0,29 (0,23–0,35)
Teriflunomida	TEMPO (2011) ³⁸ : teriflunomida 7 mg (n = 365), teriflunomida 14 mg (n =358), placebo (n = 363) Brotes-año: 7 mg: 0,37 (0,32–0,43); 14 mg: 0,37 (0,31–0,44); placebo: 0,54 (0,47–0,62) TENORE (2014) ³⁹ : teriflunomida 7 mg (n =109), teriflunomida 14 mg (n = 111), IFN β -1a sc (n = 104) Brotes-año: 7 mg: 0,41 (0,27–0,64); 14mg: 0,26 (0,15–0,44); IFN β -1a sc: 0,22 (0,11–0,42)

Los FME de primera línea incluidos en esta investigación son algunos fármacos de administración parenteral (IFN, AG) y teriflunomida y dimetilfumarato (de administración oral). Los FME de segunda línea son: natalizumab y alemtuzumab (de administración IV) y fingolimod (de administración oral).

Además, en el año 2013 se aprobó en España la fampridina, el primer fármaco para mejorar el control de la marcha en pacientes con EM⁴⁰. Es un derivado de la aminopiridina que ha demostrado eficacia en mejorar la marcha en el 30-40 % de los pacientes con una EDSS entre 4 y 7. Se administra por vía oral en dosis de 10 mg cada 12 horas. Tras un periodo de prueba de 15 días, se define el paciente respondedor como aquel cuya velocidad de la marcha mejore al menos un 20% sobre la previa.

Todos los fármacos citados anteriormente junto con la metilprednisolona a altas dosis para administración oral elaborada como Fórmula Magistral (FM) en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Guadalajara, serán incluidos en este estudio de investigación. En las tablas 2-7, se describe brevemente las principales características de los FME incluidos en este estudio (información obtenida de las fichas técnicas).

Tabla 2. Características de interferón β -1a⁴¹, interferón β -1a⁴² IM, interferón β -1b⁴³

Mecanismo de acción	Glucoproteína endógena inmunomoduladoras antiviral y antiproliferativa IFN β -1a: idéntico a la citoquina humana IFN β -1b: difiere en un aminoácido que no está glucosilado
Posología	IFN β -1a: 22-44 mcg/3 veces semana SC o 30 mcg/semana IM IFN β -1b: 250 mcg/3 veces semana SC
Indicación	IFN β -1a: EMRR y EMSP con brotes (SC)/EMRR y SCA (IM) IFN β -1b: EMRR, EMSP con brotes y SCA
Contraindicaciones	Embarazo. Hipersensibilidad. Depresión grave. En Interferón β 1b: hepatopatía descompensada.
Interacciones	Reduce la actividad de enzimas hepáticas dependientes del citocromo P450
Efectos adversos	Síntomas pseudogripales, neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas, rubor facial, insomnio, depresión, prurito
Consideraciones especiales	Inicio de tratamiento con dosis progresiva Suspender en pacientes que desarrollen EMSP Al inicio de tratamiento tras inyección de IFN β -1a IM, posible síncope No recomendado en lactancia

Tabla 3. Características de acetato de glatirámico⁴⁴

Mecanismo de acción	No conocido
Posología	20 mg/día SC 40mg/3 veces semana SC
Indicación	EMRR
Contraindicaciones	Hipersensibilidad.
Interacciones	No se conocen. Puede afectar a fármacos que se unen a proteínas plasmáticas.
Efectos adversos	Reacciones en el lugar de inyección. Reacción Inmediata postinyección, asociada a uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, dolor de espalda. Ansiedad, depresión, náuseas, cefalea
Consideraciones especiales	No en EM progresiva. No contraindicado en pacientes con depresión. Único FME no contraindicado en embarazo. Lactancia valorar beneficio/riesgo.

Tabla 4. Características de natalizumab⁴⁵

Mecanismo de acción	Ac monoclonal inhibidor selectivo de moléculas de adhesión. Se une a la subunidad alfa-4 de las integrinas humanas. Evita la penetración de leucocitos a SNC.
Posología	300 mg/4 semanas Administración IV
Indicación	EMRR en segunda línea y EMRR grave de evolución rápida
Contraindicaciones	Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Hipersensibilidad. Pacientes inmunodeprimidos. Neoplasias malignas. Pacientes <18 años.
Interacciones	Fármacos inmunosupresores. Vacunas vías atenuadas no estudiadas.
Efectos adversos	Hipersensibilidad, inmunosupresión, infecciones, urticaria, cefaleas, fatiga, artralgia, fiebre, LMP.
Consideraciones especiales	Asociado a un incremento del riesgo de LMP. Recomendado la determinación de anticuerpos antiviral JC. Las técnicas de eliminación de natalizumab (intercambio plasmático o inmunoadsorción) pueden precipitar la aparición del síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Embarazo (categoría C). No lactancia.

Tabla 5. Características de fingolimod⁴⁶

Mecanismo de acción	Antagonista funcional del receptor S1P en los linfocitos, bloquea la capacidad de los linfocitos de salir de los ganglios linfáticos.
Posología	0,5 mg/día Administración oral
Indicación	EMRR en segunda línea y EMRR grave de evolución rápida
Contraindicaciones	Pacientes inmunocomprometidos, Infecciones activas graves, infecciones crónicas (hepatitis, tuberculosis). Neoplasias. Alteración hepática grave. Hipersensibilidad
Interacciones	Antineoplásicos, inmunosupresores, terapias inmunomoduladoras, fármacos que enlentecen la frecuencia cardíaca o conducción atrio-ventricular, fármacos que prolongan el intervalo QT. Evitar vacunas vivas atenuadas
Efectos adversos	Bradiarritmia y bloqueo auriculoventricular, prolongación intervalo QT, infecciones, edema macular, diarrea, tos, dolor de cabeza, linfopenia, leucopenia. Incremento transaminasas
Consideraciones especiales	Requiere monitorización tras la administración de la primera dosis. Se recomienda seguimiento, especialmente tras la aparición de problemas de seguridad relacionados con la administración del fármaco (muerte súbita e infarto). Monitorización de función hepática, recuento de glóbulos blancos, evaluación oftalmológica tras 3-4 meses de inicio. Embarazo categoría C. Un caso de LMP sin tratamiento previo con inmunosupresores. No recomendado en lactancia.

Tabla 6. Características de dimetilfumarato⁴⁷

Mecanismo de acción	Antiinflamatorio, inmunomodulador y neuroprotector que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2) (Nrf2) una de las principales vías intracelulares protectoras frente al daño oxidativo.
Posología	Dosis inicio: 120 mg/12h Dosis mantenimiento: 240 mg/12h Administración oral
Indicación	EMRR
Contraindicaciones	Hipersensibilidad
Interacciones	Derivados tópicos o sistémicos del ácido fumárico. Evitar vacunas vivas atenuadas.
Efectos adversos	Rubefacción, dolor abdominal, diarrea y náuseas, prurito, exantema.
Consideraciones especiales	Riesgo de linfopenia y leucopenia. Dosis progresiva de inicio con escalada más lenta para mejor tolerancia (120 mg/día x 7 días, 120 mg/12h x 7 días, 120 mg y a las 12h 240 mg x 7 días llegando a 240 mg/12h). No recomendado en lactancia.

Tabla 7. Características de teriflunomida⁴⁸

Mecanismo de acción	Bloquea la proliferación de linfocitos B y T activados impidiendo la síntesis de novo de la pirimidina por inhibición selectiva y reversible la enzima mitocondrial dihidroorotato-deshidrogenasa (DHO-DH).
Posología	14 mg/día Administración oral
Indicación	EMRR
Contraindicaciones	Insuficiencia hepática grave. Hipersensibilidad. Embarazo y lactancia. Inmunodeficiencia grave. Pacientes con deterioro importante de función de médula ósea o anemia, leucopenia, neutropenia o trombocitopenia significativas. Infección activa grave. Insuficiencia renal grave. Hipoproteinemia grave.
Interacciones	Inductores potentes del citocromo P450 (CYP) y de los transportadores. Evitar vacunas vivas atenuadas.
Efectos adversos	Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas, y parestesia. Infecciones tracto respiratorio y urinario.
Consideraciones especiales	Control niveles de transaminasas al inicio de tratamiento y cada 2 semanas los primeros 6 meses, después cada 2 meses. También control de presión arterial y recuento sanguíneo completo, incluyendo fórmula leucocitaria y plaquetas. Teratígeno. La eliminación puede ser acelerada por colestiramina.

Recientemente, se han aprobado algunos FME más para la EMRR: alemtuzumab, interferon pegilado y cladribina. En abril de 2017, la FDA aprobó el primer FME para la EMPP, ocrelizumab. La Agencia Española del medicamento aprobó su inclusión en España en enero de 2018.

Se han realizado algunas modificaciones galénicas que permiten una administración más espaciada, como el **interferón β -1a pegilado⁴⁹**, que se administra quincenalmente. No hay

disponibles datos comparativos directos frente a Interferón β no pegilado o datos de la eficacia de la forma pegilada después de cambiar desde un Interferón β no pegilado.

Alemtuzumab⁵⁰ es un anticuerpo monoclonal con un potente y persistente efecto citolítico sobre células linfoides y una alta eficacia en el control de la actividad de la enfermedad. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con EMRR con actividad activa definida por manifestaciones o detectadas por resonancia magnética. Está considerado un tratamiento de segunda línea, como natalizumab y fingolimod. Su posología es novedosa: la dosis recomendada es de 12 mg/día, administrados por perfusión intravenosa en 2 cursos de tratamiento:

- Curso inicial: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total de 60 mg).
- Segundo curso: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (dosis total de 36 mg) administrados 12 meses después del curso inicial.

En cuanto al perfil de seguridad, no hay que perder de vista los efectos adversos, que incluyen no solo infecciones, sino también el desarrollo de otras enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroideas. Es obligado el seguimiento del paciente con un protocolo establecido de seguridad de minimización de riesgos durante al menos 48 meses tras la última administración del fármaco⁵⁰. Como resumen, podríamos decir que en la actualidad se dispone de FME mejor tolerados y más eficaces. Estos tratamientos no están exentos de efectos secundarios, algunas veces graves. Todos ellos deben comenzar a emplearse en las fases más tempranas de la enfermedad, en la fase más inflamatoria, para poder obtener el máximo beneficio. También se ha iniciado la investigación sobre fármacos neuroprotectores.

Cladribina⁵¹ está indicada para el tratamiento de pacientes adultos con EM muy activa, definida mediante características clínicas o de imagen. La dosis acumulada recomendada es de 3,5 mg/kg de peso corporal a lo largo de dos años, administrados en forma de un curso de tratamiento de 1,75 mg/kg por año. Cada curso de tratamiento consiste en dos semanas de tratamiento oral, una al inicio del primer mes y otra al inicio del segundo mes del año de tratamiento respectivo. Cada semana de tratamiento consiste en cuatro o cinco días en los que el paciente recibe 10 mg o 20 mg (uno o dos comprimidos) como dosis diaria única, dependiendo del peso corporal. Tras la finalización de los dos cursos de tratamiento, no es necesario el retratamiento con cladribina en los años 3 y 4. No se ha estudiado el reinicio de la terapia después del año 4.

Aunque los resultados del estudio de extensión sugieren que los efectos se mantienen y que no se espera beneficio añadido con el tratamiento en los años 3 y 4, dada la naturaleza exploratoria

del estudio habrá que analizar periódicamente si estos datos se confirman en la práctica clínica habitual.

Con respecto al perfil de seguridad observado, es cualitativamente similar al de otros agentes indicados en EM activa, con linfopenias e infecciones como efectos adversos más frecuentes. No puede descartarse el riesgo potencial de LMP, por lo que debe realizarse una RMN basal antes de iniciar el tratamiento. Por todo ello, en base a su perfil de eficacia y seguridad, y a su nuevo mecanismo de acción, cladribina⁵² podría considerarse como una alternativa a otros FME de segunda línea como natalizumab, fingolimod o alemtuzumab, teniendo en cuenta su perfil de eficacia y de seguridad.

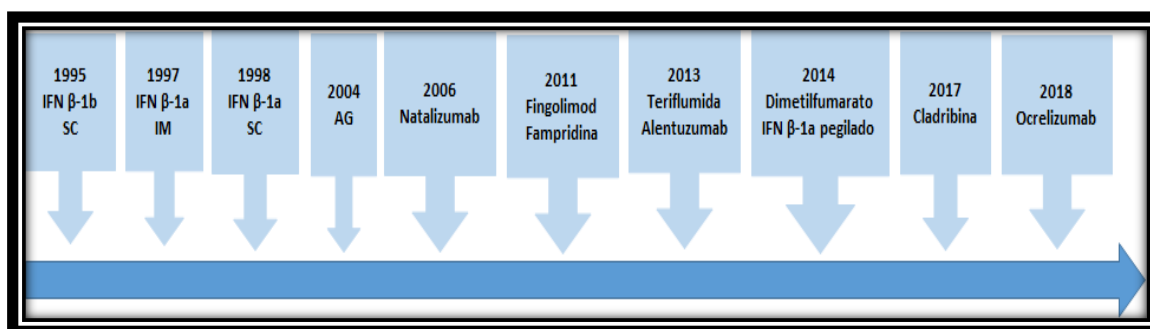
Por último, en enero de 2019, la Dirección General de Cartera Básica ha financiado **ocrelizumab**⁵³ en las siguientes indicaciones:

- Esclerosis múltiple recurrente, financiado solamente como alternativa a otros fármacos de segunda línea como natalizumab, o fingolimod, o cladribina, o alemtuzumab cuando proceda, teniendo en cuenta su perfil de eficacia y seguridad, así como criterios de eficiencia.
- Tratamiento de pacientes con EMPP en fase temprana: definido como pacientes menores de 55 años, EDSS 3,0-6,5 puntos, duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas <10 años en pacientes con EDSS ≤5,0 o <15años si EDSS>5,0, así como presencia de actividad inflamatoria en las pruebas de neuroimagen (definida como nueva lesión captante de Gadolinio en T1, o bien nuevas lesiones o lesiones que aumentan de tamaño en T2, y presencia de bandas oligoclonales (BOC) en líquido cefalorraquídeo (LCR).

La posología⁵⁴ recomendada es de 600 mg cada seis meses administrados en perfusión intravenosa. La primera dosis se administra repartida en dos perfusiones de 300 mg cada una, separadas entre sí dos semanas. Las dosis posteriores se administran en perfusiones únicas de 600 mg. Antes de cada perfusión de ocrelizumab se debe administrar premedicación con corticoides, antihistamínicos y paracetamol, para reducir la frecuencia y gravedad de las reacciones relacionadas con la perfusión.

A continuación, se muestra una línea del tiempo que incluye los FME disponibles en España ordenados según la fecha de la primera autorización por parte de la AGEMED.

Figura 4. Fecha de autorización en España de los diferentes fármacos para la EM



IFN: inteferon; SC: subcutáneo; IM: intramuscular; AG: acetato de glatirámero.

Otra alternativa terapéutica que deberá explorarse en el futuro con mayor énfasis, la constituye el empleo de los fármacos disponibles, pero con nuevas estrategias terapéuticas, como tratamientos combinados, terapias add-on o añadidas y tratamientos de inducción, que teniendo siempre en cuenta la seguridad, con toda probabilidad podrán aumentar la eficacia en casos bien seleccionados⁵⁵.

En la actualidad, hay estudios de investigación con nuevos tratamientos para la EM: siponimod^{56,57}, ponesimod⁵⁸, ozanimod⁵⁵ y laquinimod⁵⁹. También, hay diversos trabajos que proponen el uso de biotina en el tratamiento de la EM^{60,61}.

Además, hay estudios en terapias avanzadas, como la terapia con células madre, que, aunque en sus inicios, suponen una gran esperanza para los pacientes. Se está realizando en todo el mundo un gran esfuerzo mediante nuevos ensayos para definir el papel de los, numerosos tratamientos surgidos desde la hipótesis patogénica de la EM.

A pesar de todos estos avances, en la actualidad no hay un tratamiento curativo de la enfermedad, por lo que el tratamiento sintomático sigue siendo fundamental en los pacientes con EM. La rehabilitación puede ser muy beneficiosa incluso en casos muy avanzados⁶².

En conclusión, se puede decir que se están produciendo avances en todos los campos de la investigación de la EM. Esto va a conllevar un aumento del conocimiento de los fenómenos que intervienen en el desencadenamiento y desarrollo de la enfermedad. Este conocimiento va a permitir el desarrollo de nuevas y más efectivas terapias, lo que producirá un mejor pronóstico y, finalmente, una terapia personalizada⁶³.

1.3 Análisis farmacoeconómicos en Esclerosis Múltiple

El coste económico de la EM es considerable, debido en parte a la joven edad de los pacientes cuando debuta la enfermedad y al curso discapacitante de la misma. Por este motivo, los pacientes, su familia y cuidadores, los empresarios y todo el sistema sanitario y de protección social, soportan la importante carga clínica y económica asociada a la EM durante un periodo de muchos años⁶⁴.

En 2006, La Dra. Gisela Kobelt publicó un estudio observacional que se realizó en 9 países europeos (Austria, Bélgica, Alemania, Italia, Holanda, España, Suecia, Suiza y Reino Unido), que incluyó más de 13.000 pacientes, para establecer el coste de la EM, en todos los niveles de severidad de la enfermedad⁶⁵.

En todos los estudios publicados, el coste de la EM se correlaciona de manera significativa con la severidad de la enfermedad. En el año 2006 en España⁶⁶, el coste total medio para pacientes con enfermedad moderada y EDSS bajo (2.0) fue de aproximadamente 19.604 € por paciente/año, mientras que los pacientes con enfermedad más avanzada (EDSS 6.5) tenían costes anuales por paciente superiores a los 44.000 €. Según los datos de los EC, se acepta que los pacientes con EDSS más bajo responderán mejor a los tratamientos que los pacientes con EDSS más altos⁶⁷.

En el estudio de la Dra. Kobelt et al⁶⁶, se publicó que el coste anual por paciente con EM en España en 2006 ascendía a 33.456 €. El 73,8% de este coste era debido al uso de FME (la mitad de los pacientes incluidos en el estudio español usaban FME).

En los primeros años tras el diagnóstico de EM, los FME suponen la mayor parte del coste total de esta patología. Sin embargo, en los últimos años de vida del paciente, la parte más importante del coste total es la derivada de los cuidados informales domiciliarios. La pérdida de productividad laboral supone otro componente importante del coste social de la EM. En España⁶⁶ el 34% de los pacientes con EM presentan jubilación precoz debido a la enfermedad. El coste anual de las jubilaciones anticipadas y de las bajas laborales de larga duración se estimó en 9.000 € por paciente, lo que supone el 26% del coste total anual por paciente con EM.

Los medicamentos, deberían fijar su precio de adquisición en función del valor que aporten a los sistemas de salud, a los pacientes y a la sociedad en su conjunto⁶⁸. Algunos países de nuestro

entorno ya utilizan las evaluaciones económicas como herramienta clave en el proceso de financiación pública de medicamentos. Sin embargo, los criterios o umbrales para categorizar como eficiente a una intervención sanitaria, no son homogéneos entre las diferentes agencias y/o Autoridades Sanitarias⁶⁹.

España está avanzando tímidamente en este proceso. Así, en el RD Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud (SNS) y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones, la modificación del artículo 89 de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, establece como uno de los criterios para incluir medicamentos en la financiación del SNS, el valor terapéutico y social del medicamento y beneficio clínico incremental del mismo teniendo en cuenta su relación “coste-efectividad” y la “racionalización del gasto público destinado a prestación farmacéutica e impacto presupuestario en el SNS”.

El Gobierno Canario⁷⁰, publicó en 2015 el informe económico “Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud”. Dicho informe ofrecía por primera vez una estimación empírica del coste de oportunidad en términos de AVAC que podía ser empleada como herramienta para la fijación del umbral de coste-efectividad en España en contextos de presupuestos previamente asignados. Esta estimación se basaba en la mejor evidencia disponible, pero no podía ser considerada como una cifra exacta. Por ello, se recomendaba emplear un rango de entre 20.000 € y 25.000 € como umbral de coste-efectividad.

En los últimos años, se han publicado numerosos estudios de costes de la EM^{65,66,71-76}, la mayor parte de ellos combinaban datos epidemiológicos de la historia natural de la enfermedad, y de consumo de recursos sanitarios, pérdidas de productividad, calidad de vida relacionada con la severidad de la enfermedad y datos de la efectividad de los tratamientos en los brotes y en la progresión de la enfermedad.

En 2017, la Dra. Kobelt y colaboradores publicaron datos de costes y calidad de vida de los pacientes con EM en Bélgica⁷¹, en Holanda⁷⁷, Francia⁷⁸ y España⁷⁹. Este grupo de investigación publicó en 2017 un amplio estudio realizado en 16 países europeos con 16.808 pacientes que analizaba las cargas de la EM considerando los costes, la calidad de vida y los síntomas de la enfermedad⁸⁰.

La Dra. Oreja-Guevara lideró el estudio español *“Esclerosis Múltiple: Impacto en la Calidad de vida y costes”*⁷⁹. El estudio fue dirigido a nivel europeo por la Dra. Gisela Kobelt en colaboración con la Plataforma Europea de Esclerosis Múltiple. En dicho estudio se calcularon los costes totales por paciente con EM según grado de discapacidad (se incluyen en la tabla 8).

Tabla 8. Costes EM por paciente según EDSS (datos para España)⁷⁹

Grado de discapacidad	Coste anual/paciente EM en España (año 2017)
Leve (EDSS 0-3,5)	20.600 €
Moderado (EDSS 4-6,5)	48.500 €
Severo EDSS (7-9)	68.700 €

En EEUU, otros investigadores han publicado trabajos sobre los costes del manejo de la EM⁸¹. Se ha publicado una revisión sistemática sobre el impacto económico de la EM por investigadores americanos y del Reino Unido⁷². Existen múltiples publicaciones sobre análisis de costes de diferentes fármacos usados en el tratamiento de la EM^{73-75,82-85}. La mayor parte de estos trabajos se han realizado fuera de nuestro país (EEUU, Reino Unido, Suecia, Alemania, Irlanda...) lo que supone una limitación a la hora de extrapolar datos poblacionales y de costes, por las evidentes diferencias existentes entre nuestro sistema de salud y el resto.

En nuestro país, en los últimos años se han publicado diversos trabajos sobre el coste de un brote de EM⁸⁶, estimación de los costes intangibles de la EM según el grado de discapacidad en Cataluña⁸⁷, coste-efectividad de los FME para el tratamiento de la EMRR en España⁷⁶, coste-efectividad del interferón β -1b en el tratamiento de pacientes con síndrome desmielinizante aislado indicativo de EM⁸⁸. En 2007, Casado presentó en la Universidad de Barcelona su Tesis Doctoral que analizaba el coste de la EM en el Baix Llobregat en función del grado de discapacidad⁸⁹.

Podemos decir por tanto que, a pesar de que se han publicado trabajos que analizan la EM en diferentes regiones de España tales como Cataluña, La Rioja o Andalucía, ninguno hasta la fecha en el área sanitaria de Guadalajara, por lo que el presente trabajo de investigación será relevante para conocer los costes reales de la EM en este entorno.

1.4 Calidad de vida en Esclerosis Múltiple

1.4.1 Cuestionario de calidad de vida específico MSQoL-54.

El cuestionario de calidad de vida específico para esclerosis múltiple MSQoL-54 es la validación en lengua española realizada por Aymerich y colaboradores⁹⁰ del Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL-54) publicado por la Dra. Vickrey⁹¹. El instrumento tiene como núcleo el cuestionario genérico SF-36, más 18 ítems específicos de EM, creados a partir de la revisión de la literatura y la aportación de especialistas en EM. El cuestionario se ha adaptado según la versión 2 del cuestionario de salud SF-36⁹². Se utiliza tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación. Se incluye el cuestionario en el anexo 12.

Consta en total de 54 ítems, 52 distribuidos en 12 dimensiones, más dos ítems individuales que miden cambios en el estado de salud (comparación de la salud actual con la de hace 1 año) y satisfacción con la función sexual. Las 12 dimensiones que constituyen el instrumento son salud física, limitaciones de rol por problemas físicos, limitaciones por problemas emocionales, dolor, bienestar emocional, energía, percepción de la salud, función social, función cognitiva, preocupación por la salud, función sexual, y calidad de vida en general. De los 54 ítems, 36 corresponden al cuestionario de salud SF-36, adaptado al español. Se han adaptado los 18 ítems restantes, específicos para EM, en relación con la función social, el dolor y la energía/fatiga (3 ítems); la preocupación por la salud (4 ítems); la calidad de vida en general (2 ítems); la función sexual (4 ítems) y la satisfacción con la función sexual (1 ítem); y, finalmente, 4 ítems que complementan la función cognitiva del SF-36.

La puntuación total de cada una de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde un valor más elevado indica mejor calidad de vida relacionada con la salud. Se obtienen dos subtotales, mediante las puntuaciones de cada dimensión, correspondientes a dos escalas: salud mental y física.

1.4.2 Cuestionario calidad de vida y consumo de recursos.

Se elaboró un cuestionario de calidad de vida y consumo de recursos para los pacientes de EM y sus cuidadores (anexos 9 y 10). Dicho cuestionario está basado en el publicado por la Dra. Virginia Casado Ruiz en su Tesis Doctoral⁸⁹. El objetivo de nuestro cuestionario era obtener información sobre el consumo de recursos que supone esta enfermedad para los pacientes y su entorno familiar. Los cuestionarios tenían preguntas sobre la situación personal del paciente en

varios ámbitos: social, nivel educativo, recursos económicos, situación laboral, gastos médicos y no médicos originados por la EM, adaptaciones arquitectónicas y funcionales en el hogar causadas por la enfermedad...

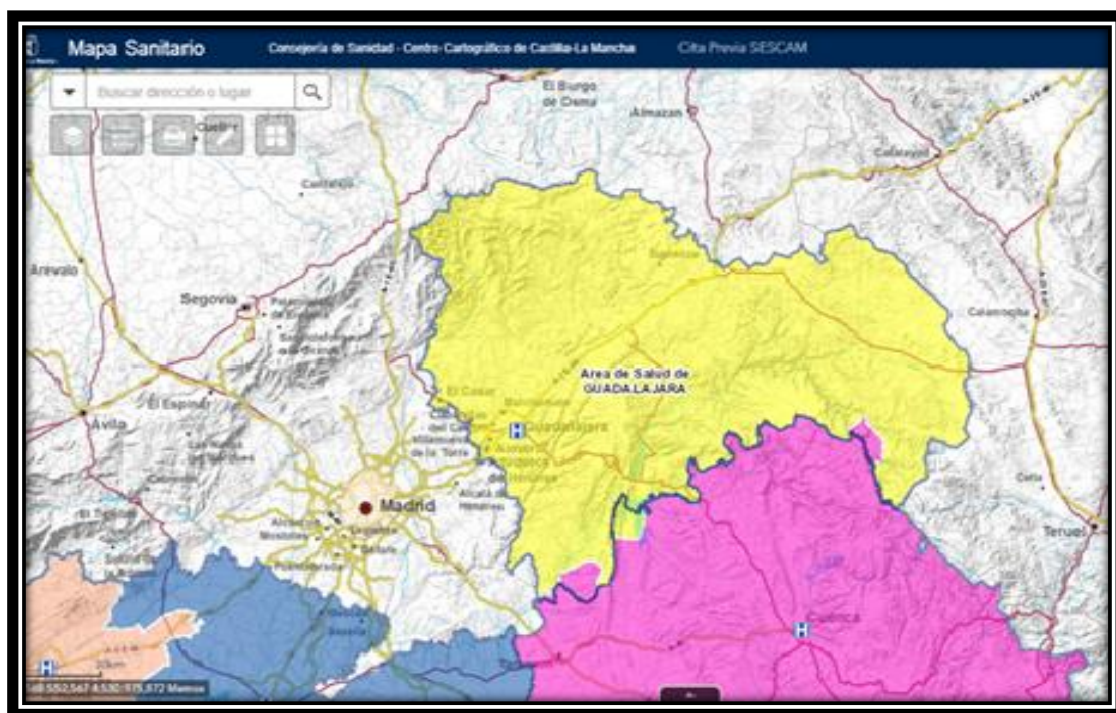
Se distribuyeron los cuestionarios (MSQoL-54, Calidad de Vida Pacientes y Cuidadores) a todos los pacientes de EM atendidos en la consulta de Atención Farmacéutica del Hospital y también a sus cuidadores. A los pacientes en tratamiento con natalizumab, se les pasaron los cuestionarios en el Hospital de Día, durante la administración del tratamiento intravenoso. Todos los pacientes y cuidadores dieron su consentimiento por escrito para participar en este estudio (anexos 7 y 8).

2. INTERÉS, JUSTIFICACIÓN Y ACTUALIDAD DEL TEMA

El presente estudio pretende analizar el coste global de la EM en el área sanitaria de Guadalajara, considerando costes directos (hospitalización, medicación, pruebas, consultas, transporte sanitario...) y también los indirectos (pérdida de productividad laboral, cuidados informales...). Nunca hasta la fecha ha sido publicado un análisis de este tipo relativo al área sanitaria de Guadalajara. Consideramos que este trabajo puede servir para dar a conocer el coste real de la EM y poder en el futuro ayudar a la toma de decisiones en términos de asignación de costes y presupuesto por parte de las autoridades sanitarias de nuestra región.

Además, otro aspecto muy importante de esta investigación se centra en analizar la calidad de vida de los pacientes con EM y de sus cuidadores. Igualmente, nunca se ha realizado un análisis de calidad de vida de los pacientes de EM del AGI de Guadalajara.

Figura 5. Mapa de la provincia de Guadalajara.



El Área de Gestión Integrada (AGI) de Guadalajara incluye toda la provincia de Guadalajara. Con una superficie de 12.214 Km², se halla situada en la zona nordeste de la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha, a la que pertenece, estando limitada por las provincias de Madrid, Cuenca, Soria, Segovia, Zaragoza y Teruel. La población es de 252.882 habitantes (0.54% de la población total de España), según el Padrón del 1 de enero 2016, lo que representa el 12% de toda la población de esta Comunidad Autónoma. La mayor densidad de población está situada alrededor de la capital y en el corredor del Henares. Sin duda, la mejora en las condiciones de

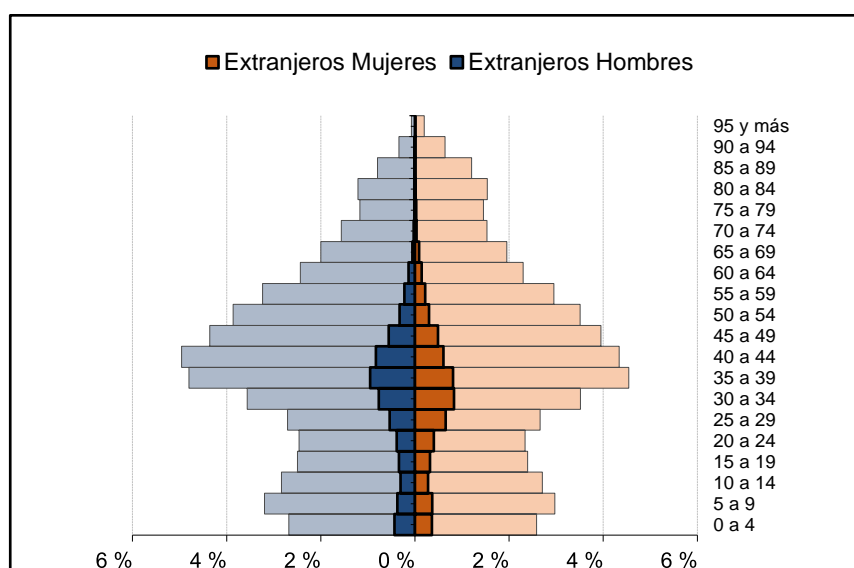
vida y trabajo no sólo ha detenido el proceso de emigración vivido en épocas pasadas, sino que ha permitido que Castilla-La Mancha incremente su población. Guadalajara ha sido la provincia española que ha liderado el ranking de dinamismo poblacional, con mayor aumento en los últimos años. La población menor de 25 años representa en CLM un 26,9% del total y los mayores de 65 años cerca del 17,6%. La figura 6 recoge las cifras oficiales de población según el registro del Padrón municipal de Castilla La-Mancha correspondiente al año 2016.

Figura 6. Padrón municipal de Castilla La-Mancha año 2016 (Fuente: INE. Datos definitivos)

Cifras oficiales de población del Padrón municipal a 1 de enero de 2016			
	CASTILLA LA MANCHA		
	Ambos sexos	Varones	Mujeres
Albacete	392.118	195.841	196.277
Ciudad Real	506.888	250.847	256.041
Cuenca	201.071	101.097	99.974
Guadalajara	252.882	128.265	124.617
Toledo	688.672	346.672	342.000
TOTAL CASTILLA-LA MANCHA	2.041.631	1.022.722	1.018.909

El Hospital Universitario de Guadalajara, es el único hospital público del AGI de Guadalajara. Está adscrito al grupo 2 como Hospital de Área, tiene una dotación de 410 camas; se halla ubicado en la zona este de la capital, próximo a la carretera Nacional II. La figura 7 muestra la pirámide de población de la provincia de Guadalajara a uno de enero de 2016.

Figura 7. Pirámide de población provincia de Guadalajara. Fuente: padrón municipal (enero 2016)



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

En los últimos años, han aparecido nuevos tratamientos inmunomoduladores para el tratamiento de la EM. Estos tratamientos tienen una eficacia demostrada en la reducción de la progresión de la discapacidad y en el número de brotes de la enfermedad. Estos tratamientos inmunomoduladores presentan un elevado coste. El coste global de la EM atribuible a los brotes deberá ser menor en los pacientes tratados con estos fármacos inmunomoduladores tanto en costes directos como indirectos.

En el Hospital Universitario de Guadalajara, se utiliza desde el año 2012, una fórmula magistral (FM) con metilprednisolona oral a altas dosis que permite tratar los brotes de EM de forma ambulatoria, sin necesidad de que el paciente acuda al Hospital de día para recibir la metilprednisolona por vía intravenosa (IV). Consideramos que esta FM presenta claras ventajas en términos económicos y de optimización de recursos en el Hospital frente a la metilprednisolona IV.

3.2. OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este trabajo es conocer el coste real de la EM en el área sanitaria de Guadalajara. Se analizarán los costes directos (medicación, recursos sanitarios) y los indirectos (costes no médicos y pérdida de productividad).

3.3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.1.- Analizar el coste asociado a los diferentes FME disponibles para la esclerosis múltiple (IFN β -1b, IFN β -1a IM, IFN β -1a SC, acetato de glatirámico, natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida).

3.2.- Calcular el coste de los brotes de la EM, comparando el tratamiento ambulatorio con FM de metilprednisolona oral a altas dosis frente a la administración intravenosa del fármaco en el hospital de día.

3.3.- Analizar el coste del tratamiento de las alteraciones de la marcha en los pacientes con esclerosis múltiple tratados con fampridina.

3.4.- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con EM.

3.5.- Analizar los resultados en salud de los diferentes FME calculando la tasa anualizada de brotes y la persistencia de los distintos tratamientos con datos de vida real.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del Estudio

Estudio observacional retrospectivo del coste del tratamiento de la EM y de los resultados en salud y estudio prospectivo de la calidad de vida de los pacientes con EM del Área de Gestión Integrada (AGI) de Guadalajara.

El presente estudio cumplió todos los requisitos éticos. Se solicitó autorización al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del AGI de Guadalajara para poder extraer los datos clínicos necesarios e incorporarlos a la BBDD diseñada para el estudio (anexos 2 y 3).

En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de los pacientes y se veló por que se cumplieran los requisitos que marca la legislación vigente, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal⁹³ y el RD 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 y el recientemente publicado Real Decreto 5/2018, de 27 de julio, de medidas urgentes para la adaptación del Derecho español a la normativa de la Unión Europea en materia de protección de datos⁹⁴.

La calidad de vida de los pacientes y su situación laboral se analizaron a partir de una encuesta de elaboración propia adaptada de la que utilizó la Dra. Casado Ruiz en su Tesis Doctoral⁸⁹. Además, se utilizó el MSQoL-54, cuestionario validado de calidad de vida para pacientes con EM, versión traducida al castellano (anexo 12). Las encuestas se pasaron a todos los pacientes cuando acudían a recoger su medicación al Servicio de Farmacia o bien cuando acudían al Hospital de Día para recibir tratamiento IV para la EM.

Todos los pacientes y cuidadores que participaron en este estudio recibieron información escrita y oral sobre los contenidos del presente proyecto y su aceptación para participar en el mismo, fue recogida mediante la firma del correspondiente consentimiento informado (anexos 7 y 8).

Para analizar la preferencia de los pacientes en cuanto a la medicación utilizada para el tratamiento de los brotes de EM, se utilizó una adaptación del cuestionario validado TSQM⁹⁵ (anexo 14). Se diseñó una base de datos (BBDD) que incluía todas las variables descritas en el apartado 4.3.2.

4.2 Ámbito y duración del Estudio

El ámbito del estudio es el Hospital Universitario de Guadalajara (años 2012-2013) y el AGI de Guadalajara (años 2014-2017). El Hospital Universitario de Guadalajara es de segundo nivel y el único centro hospitalario de la provincia. El AGI de Guadalajara engloba todos los recursos sanitarios de Atención Primaria y de Atención Especializada de la provincia de Guadalajara.

El análisis de costes retrospectivo comprende los años 2012 al 2016. En cuanto a la calidad de vida de los pacientes, se ha realizado de forma prospectiva en 2016 y 2017. Para el cálculo de la persistencia, se consideró el tiempo desde el inicio del FME.

4.3. Población a Estudio

Pacientes con EM atendidos en el Servicio de Neurología del AGI de Guadalajara.

- **Criterios de inclusión:**
 - Tratamiento con FME durante el periodo de estudio o tratados con MP para los brotes de EM.
 - Disponer de datos clínicos para poder valorar los objetivos establecidos.
- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con EDSS>7, fueron excluidos para el análisis de Calidad de Vida.

4.4 Recogida de datos

Los datos se recogieron mediante revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes de EM atendidos por el Servicio de Neurología del AGI de Guadalajara. Además, se consultaron BBDD del Servicio de Farmacia: programa Magisform[®] de Gestión de fórmulas magistrales, Módulo de Pacientes Externos y Módulo de Unidosis de Farmatools[®]. Los costes de adquisición de los medicamentos se extrajeron del Nomenclator Oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Por otro lado, los datos de calidad de vida fueron recogidos de forma prospectiva mediante entrevista personal con los pacientes y cuidadores. La mayor parte, de manera presencial cuando los pacientes acudían a la consultad de Atención Farmacéutica a recoger su medicación o al Hospital de Día para la administración del tratamiento IV. Algunos pacientes con dificultades de movilidad que no podían acudir al centro hospitalario realizaron las encuestas vía telefónica.

4.4.1 Tamaño muestral

Se decidió ofrecer a todos los pacientes del AGI de Guadalajara que cumplían criterios de inclusión la posibilidad de formar parte del estudio.

El análisis de costes, de carácter retrospectivo, incluyó a todos los pacientes de EM tratados con FME durante los años 2012-2016. Por otra parte, las encuestas de calidad de vida se realizaron de forma prospectiva durante 2016-2017. Se excluyeron los pacientes con EDSS>7 por no considerar ético hacer una encuesta de calidad de vida a pacientes con un elevado grado de discapacidad y que ya no recibían tratamiento con FME por la progresión de la EM.

4.4.2 Variables

Se recogieron diversas variables demográficas, epidemiológicas, clínicas, económicas y terapéuticas de los pacientes con EM que habían recibido al menos un tratamiento con FME durante el período de estudio.

Variables demográficas y/o epidemiológicas:

- Fecha de nacimiento.
- Sexo.
- Situación laboral: activo, invalidez temporal e invalidez permanente.
- Nivel cultural: sin estudios, estudios básicos (graduado escolar), formación profesional o estudios universitarios.

Variables Clínicas:

- Edad al diagnóstico de la EM.
- Fecha diagnóstico EM.
- Tipo EM: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR), Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP), Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP).
- Brotes: fechas de aparición y tipo de brote (sensitivo o motor).
- Discapacidad: según la escala EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*), se recogió anualmente (2012, 2013, 2014, 2015 y 2016).
- Control de la marcha: estudio de los pacientes tratados con fampridina para la mejora de la marcha.
- Calidad de vida: medida mediante una encuesta propia para pacientes (anexo 9) y cuidadores (anexo 10). Dicha encuesta es una adaptación de la encuesta publicada por la Dra. Casado en su Tesis Doctoral⁸⁹. Además, se ha utilizado el cuestionario validado

MSQoL-54 (anexo 12) tras obtener la correspondiente sublicencia de uso de BiblioPRO (anexo 11). BiblioPRO⁹⁶ es la Biblioteca Virtual de referencia científica internacional de los cuestionarios en español de Resultados Percibidos por los Pacientes (PRO - *Patient Reported Outcomes*).

Variables Terapéuticas:

- Sin tratamiento activo.
- Tratamiento activo con fármacos modificadores de la enfermedad (FME) de primera línea: Interferón β -1b, Interferón β -1a IM, Interferon β -1a SC, Acetato de Glatirámero, Teriflunomida y Dimetilfumarato.
- Tratamiento activo con FME de segunda línea: Fingolimod y Natalizumab.
- Fecha de inicio y fin de cada FME.
- Motivos de discontinuación del FME: abandono voluntario, progresión a EMSP, éxitus, embarazo, efectos adversos (dolor en el punto de inyección, síndrome pseudogripal, efectos gastrointestinales, astenia, depresión, efectos cardiacos, problemas cutáneos).
- Motivos de cambio de FME: falta de eficacia, no tolerancia, virus JC+, efectos adversos (dolor en el punto de inyección, síndrome pseudogripal, efectos gastrointestinales, astenia, depresión, efectos cardiacos, problemas cutáneos).
- Tratamiento Brotes: FM MP oral administrada de forma ambulatoria frente a MP IV administrada en el Hospital.

Variables Económicas y Recursos Sanitarios:

- Ingresos hospitalarios.
- Frecuentación hospitalaria no programada.
- Pruebas de imagen (RMN).
- Pruebas analíticas.
- Número de visitas a la Consulta de Neurología.
- Número de visitas a la Consulta de Atención Farmacéutica.
- Costes de adquisición de los medicamentos. Se utilizó precio de venta de laboratorio (PVL) en euros de cada medicamento.
- Costes de administración en Hospital de Día.
- Coste de elaboración de la FM de MP oral.

a) Costes directos:

El coste de adquisición de medicamentos fue extraído del Nomenclator Oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad correspondiente al mes de diciembre de los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016. Para cada medicamento, se consideró el PVL.

El coste de elaboración de la FM de MP oral a altas dosis se calculó considerando el coste de las materias primas, material de acondicionamiento y coste del personal, más los costes directos del Servicio de Farmacia (que incluían costes generales: mantenimiento, limpieza, dirección, etc). Con estos valores y en función del tiempo de dedicación del profesional de enfermería que elaboraba la FM y del farmacéutico que supervisaba y dispensaba la FM a los pacientes, se calculó el coste de elaboración de la FM de MP oral.

El resto de costes (ingresos hospitalarios, atención en urgencias, pruebas, consultas, etc) fueron proporcionados por el Servicio de Gestión Económica a través del sistema informático de Contabilidad Analítica de la GAI de Guadalajara y correspondieron al periodo 2012-2016.

b) Costes indirectos:

Son aquellos costes derivados de la pérdida de capacidad productiva temporal (IT) y/o permanente (IP) de los pacientes por un proceso relacionado con la EM.

Se revisaron los procesos de IT o IP de todos los pacientes incluidos en el estudio. Para poder calcular los costes de la discapacidad asociada a la EM en el AGI de Guadalajara, se solicitó información a la Gerencia de Coordinación e Inspección del SESCAM (anexo 4) y se obtuvo la autorización correspondiente (anexo 5). Todos los datos económicos de IP e IT se sometieron a un factor de corrección hasta configurar el valor final en euros constante. Dicho factor incluía la inflación y tasa anual equivalente media (TAE) producidos durante el periodo de estudio.

4.5 Estrategia de búsqueda bibliográfica

La principal fuente de información del estudio ha sido la base de datos Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed>. El sistema de búsqueda PubMed es un proyecto desarrollado por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM) de Estados Unidos. Permite el acceso a bases de datos bibliográficas compiladas por la NLM: MEDLINE, PreMEDLINE (citas enviadas por los editores), Genbak y

Complete Genoma. MEDLINE es la base de datos más importante de la NLM abarcando los campos de la medicina, oncología, enfermería, odontología, veterinaria, salud pública y ciencias preclínicas. Su contenido se puede considerar fiable, su grado de cobertura y exhaustividad es muy elevado y la información recogida está muy estructurada y sometida a un tratamiento riguroso en cuanto al sistema de descriptores y de clasificaciones.

Para definir el contenido de la búsqueda, se elaboró una lista de descriptores generales y específicos. Se tradujeron al inglés y se delimitó la búsqueda mediante la utilización de operadores booleanos y límites.

La búsqueda avanzada utilizando los descriptores incluidos en el tesauro MESH (Medical Subject Headings) es más precisa aunque menos exhaustiva. Finalmente, se decidió realizar la búsqueda en lenguaje libre en el campo de búsqueda básica, mediante términos como: Multiple Sclerosis, Cost, Treatment, Relapse, Oral Methylprednisolone, Quality of Life, etc. En la ecuación de búsqueda se utilizaron las uniones de AND y OR para seleccionar la búsqueda.

Se seleccionaron las referencias que mejor se ajustaban al tema de estudio y se utilizó la opción *Related Articles* de Medline para consultar otras publicaciones relacionadas, lo cual permitió ampliar los resultados obtenidos en la búsqueda.

Además, se consultó la base de datos del Ministerio de Educación de las tesis doctorales realizadas en Universidades Españolas (<https://www.educacion.gob.es/teseo>) y diversas páginas web de asociaciones de pacientes de EM (española, mundial), publicaciones de la OMS, Instituto Nacional de Estadística (INE), Google Scholar, etc...

El acceso a los fondos bibliográficos necesarios para realizar el presente estudio se realizó a través de la e-Biblioteca del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM) y de la biblioteca de la Universidad de Alcalá.

4.6 Estadística descriptiva

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central, media o mediana, acompañadas de las medidas de dispersión, desviación estándar o rango intercuartílico para variables continuas. En el caso de las variables categóricas se emplearon distribuciones de frecuencias con sus porcentajes. Se realizaron tablas de contingencia y gráficos de sectores,

barras, histogramas y gráficos de caja para una mejor visualización de las variables cuantitativas o categóricas.

4.7 Estadística inferencial

La comparación de las principales variables según variables categóricas binarias se realizó mediante el contraste paramétrico t-student y no paramétrico U de Mann-Whitney (en caso de hallarnos con distribuciones no normales). Para la comparación de dos variables categóricas binarias se empleó el test de chi-cuadrado o con el contraste no paramétrico test de Fisher si era preciso. La comparación de variables cuantitativas dependientes con cualitativas politómicas independientes se realizó con el análisis de la varianza ANOVA o bien con el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para la creación de un modelo explicativo o bien de predicción con variable dependiente binaria se realizó una regresión logística binaria, con el método forward y backward conditional, introduciendo como variable dependiente, por ejemplo, la aparición de una nueva recurrencia de un brote de EM y como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis univariante o que podrían tener una implicación clínicamente plausible. Los resultados del modelo se presentaron en forma de odds ratio (OR) (intervalo de confianza (IC) del 95%. El análisis de la calibración del modelo se realizó mediante el estadístico de Hosmer-Lemeshow.

Para el análisis de variables dependientes cuantitativas como la estancia media, se empleó la regresión lineal múltiple, incluyendo como variables predictoras categóricas, ordinales o cuantitativas aquellas que mostraron significación estadística en el análisis univariante o aquellas que se consideraban de relevancia clínica o que en otros estudios habían mostrado cierto grado de predicción. En ocasiones se realizaron transformaciones logarítmicas para un mejor ajuste de las distribuciones de variables cuantitativas para la conformación de distribuciones gaussianas.

Se empleó la regresión binomial negativa, cuando la variable dependiente era una tasa o bien un conteo a lo largo del tiempo. En nuestro caso, la tasa de recurrencias de brotes de EM a lo largo del tiempo. Se utilizó este tipo de regresión, en lugar de la regresión de Poisson, para evitar problemas de sobredispersión. De nuevo se introdujeron en el modelo variables que habían

demostrado una significación estadística en el análisis univariante y además aquellas consideradas relevantes clínicamente.

La función supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y las curvas se compararon con el test Log-rank. Para el análisis multivariante de la supervivencia se utilizó la regresión de Cox y los resultados se expresaron en forma de Hazard Ratio (intervalo de confianza (IC) del 95%).

Los datos de los pacientes se introdujeron en una base de datos de Microsoft Excel®. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico STATA v.15.1 y el paquete estadístico SPSS 25.0. Se consideró significación estadística si para un error tipo I el valor de p era menor a 0,05, utilizando siempre análisis de dos colas. El intervalo de confianza estimado fue en todos los casos del 95% (IC95%).

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DE COSTES

5.1.1 Coste del tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad.

Se calculó el coste del tratamiento de los diferentes FME incluidos en este estudio. Para ello, se tomó como referencia el valor del precio de venta de laboratorio (PVL) publicado en el nomenclátor oficial del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del mes de diciembre de los años 2012, 2013, 2014, 2015 y 2016. Se incluyeron los descuentos oficiales del RD 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para reducir el déficit público⁹⁷. En ningún caso se consideraron los descuentos logrados en la Gerencia Integrada de Guadalajara como consecuencia de negociación directa del Servicio de Farmacia con el laboratorio fabricante o como consecuencia de Acuerdos Marco del SESCOAM. Los costes de los diferentes FME están detallados en el anexo 14.

5.1.2 Costes directos.

Para el cálculo de los costes directos, se ha considerado una media de 3 consultas de Neurología por paciente y año. En cuanto a las pruebas de imagen, por protocolo, a todos los pacientes en tratamiento con FME se les realiza una RMN encefálica al año. En caso de sufrir algún brote, se realiza otra RMN adicional. En cuanto al número de analíticas, varía en función del FME (se detalla en cada fármaco).

Para obtener el coste anual directo según FME se han considerado los costes de adquisición de cada FME (anexo 14) y los costes de consultas médicas, pruebas analíticas y de imagen (anexo 15).

Interferón β -1a SC, interferón β -1a IM, interferón β -1b

Estos tres FME tienen como principio activo el interferón (IFN). Se debe controlar estrechamente a todos los pacientes tratados con IFN que muestren signos de depresión durante el tratamiento, llegando a suspenderlo si fuera necesario. Por otra parte, el IFN puede causar alteraciones analíticas por lo que es preciso realizar de forma sistemática:

- Recuento leucocitario completo y diferencial.
- Recuento de plaquetas.
- Bioquímica sanguínea.
- Enzimas hepáticas.

Las tablas 9-12 muestran los costes anuales para el Interferón β -1a SC, interferón β -1a IM e interferón β -1b.

Tabla 9. Coste anual IFN β -1a IM

Año	Coste anual IFN β -1a IM	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	9.648,72 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	10.201,24 €
2013	9.648,72 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	10.144,07 €
2014	9.648,72 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	10.139,34 €
2015	9.648,72 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	10.195,91 €
2016	9.648,72 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	10.192,35 €

Tabla 10. Coste anual IFN β -1b SC

Año	Coste anual IFN β -1b SC	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	9.985,56 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	10.538,08 €
2013	9.985,56 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	10.480,91 €
2014	9.985,56 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	10.476,18 €
2015	9.985,56 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	10.532,75 €
2016	9.985,56 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	10.529,19 €

Tabla 11. Coste anual IFN β -1a 22 mcg SC

Año	Coste anual IFN β -1a SC 22 mcg	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	8.982,96 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	9.535,48 €
2013	8.982,96 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	9.478,31 €
2014	8.982,96 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	9.473,58 €
2015	8.982,96 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	9.530,15 €
2016	8.982,96 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	9.526,59 €

Tabla 12. Coste anual IFN β -1a 44 mcg SC

Año	Coste anual IFN β -1a SC 44 mcg	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	13.474,32 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	14.026,84 €
2013	13.474,32 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	13.969,67 €
2014	13.474,32 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	13.964,94 €
2015	13.474,32 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	14.021,51 €
2016	13.474,32 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	14.017,95 €

Acetato de glatirámero

Este FME no precisa la realización de pruebas analíticas adicionales debido a su perfil favorable de efectos adversos. Su coste anual se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Coste anual acetato glatirámero

Año	Coste anual AG 40 mg	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	8.116,80 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	8.669,32 €
2013	8.116,80 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	8.612,15 €
2014	8.116,80 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	8.607,42 €
2015	8.116,80 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	8.663,99 €
2016	8.116,80 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	8.660,43 €

Natalizumab

En base a la evaluación realizada por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) y con el objeto de intentar diagnosticar precozmente la LMP en pacientes que reciben natalizumab, mejorando así su pronóstico, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁹⁸ recomienda a los profesionales sanitarios lo siguiente:

En los pacientes con alto riesgo de desarrollar LMP, realizar una evaluación pormenorizada caso por caso, y sólo instaurar natalizumab si se considera que el beneficio esperado supera los riesgos potenciales. En cualquier caso, se recomienda:

Antes de iniciar el tratamiento con natalizumab:

- Informar a los pacientes y/o sus cuidadores sobre el riesgo de LMP y sobre los síntomas sugestivos de la enfermedad, indicándoles que consulten inmediatamente con un médico en caso de que estos aparezcan.
- Realizar una determinación del título de anticuerpos antiviral JC y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral (realizada en los tres últimos meses) con el objeto de utilizar ambas pruebas como referencia.

Una vez iniciado el tratamiento con natalizumab:

- Vigilar la aparición de signos y síntomas de disfunción neurológica, realizando RNM al menos anualmente.

- En pacientes con riesgo mayor de LMP se recomienda realizar resonancias magnéticas abreviadas (p. ej. FLAIR) cada 3-6 meses.
- Realizar determinaciones de anticuerpos cada 6 meses a los pacientes con anticuerpos antiviral JC negativos y a aquellos con un índice bajo de anticuerpos y sin tratamiento inmunosupresor previo, una vez hayan alcanzado los dos años de tratamiento.
- Se considerará la LMP en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente que reciba natalizumab y presente síntomas neurológicos y / o aparición de nuevas lesiones cerebrales en la resonancia magnética.
- Siempre que se sospeche LMP, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y no iniciarse de nuevo hasta que no se haya excluido este diagnóstico.
- Después de 2 años de tratamiento se informará de nuevo al paciente sobre el riesgo de LMP.

Una vez finalizado el tratamiento con natalizumab:

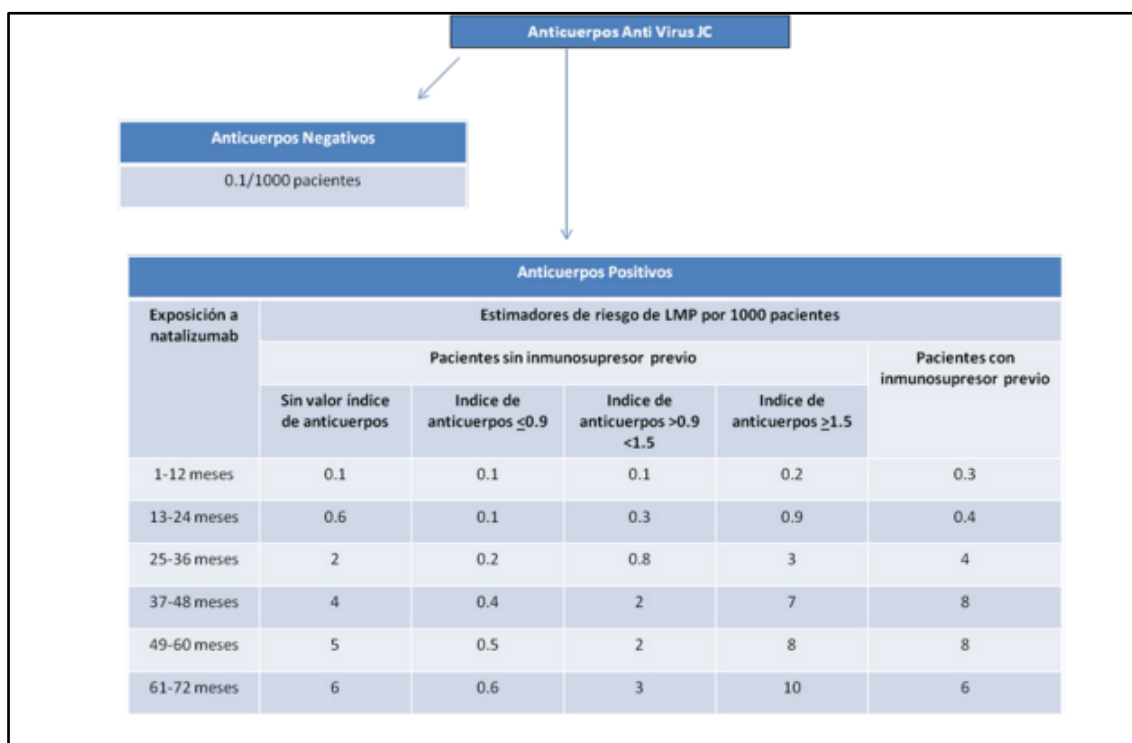
- Deberá mantenerse el protocolo de monitorización durante 6 meses, ya que se han notificado casos de LMP durante ese periodo de tiempo, informando a los pacientes de que deberán mantener una actitud vigilante durante este periodo.

Adicionalmente, en marzo de 2016, la AEMPS amplió la información respecto al nivel de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab y sobre la disponibilidad de las pruebas de titulación de anticuerpos frente al virus JC:

En base a los nuevos datos disponibles se consideran pacientes de alto riesgo de desarrollar LMP asociada al tratamiento con natalizumab aquellos que:

- Hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab y además tengan anticuerpos antiviral JC positivos y además hayan sido tratados con natalizumab durante más de dos años.
- No hayan recibido tratamiento inmunosupresor anteriormente a natalizumab pero tengan un alto índice de anticuerpos anti virus JC y hayan recibido tratamiento con natalizumab durante más de dos años.
- Los estimadores actuales de riesgo anual global de LMP basados en estudios clínicos atendiendo a la exposición previa de inmunosupresor, duración del tratamiento e índice de anticuerpos se indican en la figura 8.

Figura 8. Estimadores de riesgo de LMP en pacientes tratados con natalizumab



Disponibilidad de las pruebas de anticuerpos antivirus JC:

- El laboratorio Titular de la Autorización de comercialización de natalizumab, pone a disposición de los facultativos la prueba de determinación de anticuerpos en suero mediante el análisis validado STRATIFY JCV.

A continuación, se muestra el coste anual de natalizumab en la tabla 14.

Tabla 14. Coste anual natalizumab

Año	Coste anual natalizumab	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste H. Día	Coste Global
2012	18.895,80 €	375,15 €	162,37 €	25,00 €	2.472,72 €	21.931,04 €
2013	18.895,80 €	315,45 €	164,96 €	24,90 €	2.520,48 €	21.921,59 €
2014	18.895,80 €	328,02 €	148,20 €	24,00 €	2.373,12 €	21.769,14 €
2015	18.895,80 €	375,78 €	150,05 €	35,60 €	2.431,68 €	21.888,91 €
2016	18.895,80 €	386,31 €	136,47 €	34,75 €	2.881,08 €	22.334,41 €

Fingolimod

Según está recomendado en ficha técnica, a todos los pacientes se les debe realizar un ECG y se debe controlar su presión arterial antes de administrar la primera dosis de fingolimod y

trascurridas 6 horas de la administración. Se debe monitorizar los signos y síntomas de bradicardia en todos los pacientes durante un período de 6 horas, con el control de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial cada hora. Durante este periodo la monitorización electrocardiográfica continua a tiempo real está recomendada.

Se ha notificado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con fingolimod desde la autorización de comercialización. Antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, se debe disponer de una RM basal (normalmente de menos de 3 meses) como referencia. Durante las RM rutinarias, los médicos deben prestar atención a las lesiones indicativas de LMP. En los pacientes que se considera que tienen un riesgo elevado de LMP, la RM se puede considerar como parte de la vigilancia incrementada. Si se sospecha la existencia de LMP, se debe realizar una RM inmediatamente con fines de diagnóstico y se debe interrumpir el tratamiento con fingolimod hasta que se haya descartado una LMP.

Se ha notificado edema macular con o sin síntomas visuales, predominantemente durante los primeros 3-4 meses de tratamiento, en el 0,5% de los pacientes tratados con fingolimod. También se recomienda una evaluación oftalmológica 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Si los pacientes notifican alteraciones visuales en cualquier momento durante el tratamiento, debe realizarse la evaluación del fondo del ojo, incluyendo la macula.

Los niveles de transaminasas y bilirrubina recientes (p.ej. de los últimos 6 meses) deben estar disponibles antes de iniciar el tratamiento con fingolimod. En ausencia de síntomas clínicos las transaminasas hepáticas deben controlarse a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 durante el tratamiento y de forma periódica después de los 6 meses. Si las transaminasas hepáticas aumentan más de 5 veces el LSN, los controles deberán realizarse de forma más frecuente, incluyendo el control de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina (ALP). Con la confirmación repetida de las transaminasas hepáticas por encima de 5 veces el LSN, el tratamiento debe interrumpirse y solo debe reiniciarse una vez que los valores de las transaminasas hepáticas se hayan normalizado.

La AEMPS⁹⁹ recomendó al objeto de minimizar el riesgo de aparición de reacciones adversas graves en pacientes con afecciones cardíacas subyacentes, contraindicar la administración de fingolimod en caso de:

- Pacientes con infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, insuficiencia cardíaca descompensada o insuficiencia cardíaca clase III/IV de la New York Heart Association en los seis meses previos.

- Pacientes con arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento con antiarrítmicos de la clase Ia o clase III.
- Pacientes con bloqueo auriculo-ventricular (AV) de segundo grado tipo Mobitz tipo II o bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, si no portan marcapasos.
- Pacientes con intervalo QT basal ≥ 500 milisegundos

Además, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- Vigilar las lesiones cutáneas y llevar a cabo una evaluación de la piel, al inicio del tratamiento y posteriormente cada 6 a 12 meses según criterio médico.
- Advertir a los pacientes que no se expongan a la luz solar sin protección. Estos pacientes no deberán recibir fototerapia con radiación UVB ni fotoquimioterapia PUVA.

Por último, la tabla 15 recoge el coste anual de fingolimod.

Tabla 15. Coste anual fingolimod

Año	Coste anual fingolimod	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2012	18.470,40 €	375,15 €	162,37 €	15,00 €	19.493,13 €
2013	18.470,40 €	315,45 €	164,96 €	14,94 €	19.433,18 €
2014	18.470,40 €	328,02 €	148,20 €	14,40 €	19.383,21 €
2015	18.470,40 €	375,78 €	150,05 €	21,36 €	19.421,52 €
2016	18.470,40 €	386,31 €	136,47 €	20,85 €	19.515,39 €

Dimetilfumarato

Con el objeto de intentar reducir el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociado a la administración de dimetilfumarato y de detectar precozmente su aparición, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda a los profesionales sanitarios¹⁰⁰ lo siguiente:

Antes de iniciar el tratamiento:

- Informar a los pacientes acerca del riesgo de desarrollar LMP así como de los síntomas sugestivos de la misma.
- Realizar un hemograma completo y disponer de una resonancia magnética (RNM) cerebral a modo de referencia (realizada durante los tres meses previos).

Una vez iniciado el tratamiento:

- Realizar hemogramas completos cada tres meses.

- Considerar la posible interrupción del tratamiento si el paciente desarrolla linfopenia grave y prolongada. En caso de que se considere pertinente continuar administrando el medicamento, se deberá informar al paciente acerca del incremento de riesgo de desarrollar LMP y valorar conjuntamente si dicho riesgo potencial supera los beneficios. Si conjuntamente se decide continuar el tratamiento, se recomienda realizar RMN con mayor frecuencia, con el objeto de llevar a cabo una vigilancia más estrecha del paciente. En cualquier caso, siempre que se sospeche LMP deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con dimetilfumarato hasta descartar el diagnóstico.

La tabla 16 muestra el coste anual de dimetilfumarato.

Tabla 16. Coste anual dimetilfumarato

Año	Coste anual Dimetilfumarato	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2015	12.157,92 €	375,78 €	150,05 €	28,48 €	12.712,23 €
2016	12.157,92 €	386,31 €	136,47 €	27,80 €	12.708,50 €

Teriflunomida

Antes de iniciar el tratamiento con teriflunomida y durante el tratamiento se debe monitorizar¹⁰¹:

- Presión arterial.
- Alanina aminotransferasa (ALT/GPT).
- Recuento sanguíneo completo incluyendo fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas.
- 4 analíticas durante los 3 primeros meses más 6 analíticas adicionales.

De modo semejante al resto de medicamentos, en la tabla 17 se recoge el coste anual para teriflunomida.

Tabla 17. Coste anual teriflunomida

Año	Coste anual Teriflunomida	Coste anual consultas NRL	Coste anual RMN	Coste anual analíticas	Coste Global
2015	12.157,92 €	375,78 €	150,05 €	71,20 €	12.754,95 €
2016	12.157,92 €	386,31 €	136,47 €	69,50 €	12.750,20 €

5.1.3 Costes indirectos.

Para realizar la estimación de los costes indirectos o intangibles de la enfermedad, se consideraron los datos de Incapacidad Temporal (IT) e Incapacidad Permanente (IP), proporcionados por la Gerencia de Inspección y Coordinación del SESCAM relativos a los pacientes con EM de la provincia de Guadalajara durante los años 2012-2016. No se obtuvieron los datos de Incapacidad Permanente Parcial (IPP).

Para cada paciente, se analizó los días de IT e IP, y se relacionó con el EDSS y con la línea de tratamiento que estuviera utilizando en ese momento. Se consideraron FME de primera línea: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida. Los FME de segunda línea fueron: natalizumab y fingolimod.

Para estimar el coste de la IT se tomó como fuente los datos publicados para Castilla-La Mancha por el Instituto Nacional de Estadística (INE) en la encuesta trimestral de coste laboral de los años 2012 a 2016¹⁰². Se consideró el coste salarial ordinario para poder estimar la base de cotización. Se realizó un estudio por año y paciente considerando los días de IT y el coste según las tablas del Instituto Nacional de la Seguridad Social¹⁰³:

- Si el trabajador está entre 1-3 días de baja: no percibe ninguna prestación.
- Si el trabajador está entre 4-20 días de baja: percibe el 60% de la base reguladora.
- Si el trabajador está más de 20 días de baja: percibe el 75% de la base reguladora.

Para estimar el coste de la IP se tomó como fuente el documento “PEN-05” del anuario de estadísticas del Instituto Nacional de la Seguridad Social ¹⁰⁴ de los años 2012 al 2016. Se realizó un estudio por paciente y año considerando los días de IP en sus distintas modalidades:

- Incapacidad Permanente Total (IPT): el paciente percibe una pensión de un 55% de la base reguladora.
- Incapacidad Permanente Absoluta (IPA): el paciente percibe una pensión del 100% de la base reguladora.
- Gran Invalidez (GI): el paciente percibe una pensión del 145% de la base reguladora.

Resultados.

De un total de 216 pacientes con EM en la provincia de Guadalajara, 47 (22%) tuvieron Incapacidad Temporal (IT) o Incapacidad Permanente (IP) durante el periodo de estudio (años 2012-2016). Los principales datos extraídos de la investigación se resumen en la tabla 18 (Incapacidad Temporal) y en la tabla 19 (Incapacidad Permanente).

Tabla 18: Datos de pacientes con Incapacidad Temporal (IT)

Incapacidad Temporal (IT)		
Nº pacientes con IT	47	
Sexo	Mujeres	33
	Hombres	14
Tipo EM	EMRR	43
	EMSP	4
Nº Procesos IT	68	
Días de IT mediana (RIC)	32,5 (7 - 126,8)	

RIC: Rango intercuartílico

Tabla 19: Datos pacientes con Incapacidad Permanente (IP)

Incapacidad Permanente (IP*)		
Nº de Pacientes con IP	12	
Nº Pacientes con Incapacidad Permanente Total para la profesión (IPT)	2	
Sexo	Mujeres	1
	Hombres	1
Nº Pacientes con Incapacidad Permanente Absoluta (IPA)	6	
Sexo	Mujeres	4
	Hombres	2
Nº Pacientes Gran Invalidez (GI)	4	
Sexo	Mujeres	2
	Hombres	2
Edad pacientes con IP (IPT, IPA, GI) expresada como Mediana (RIQ)	43,5 (37,5 - 48,3)	
Tipo EM	EMRR	10
	EMSP	2
Clasificación por EDSS (en el momento de la concesión de la IT)		
EDSS leve (0-3,5)	8	
EDSS moderado (4-6,5)	4	

*Todos los pacientes con IP presentan primero IT

Se realizó un estudio para los pacientes con **Incapacidad Temporal (IT) en función del grado de discapacidad (EDSS)**. Los resultados se muestran en las tablas 20-24 separados por año de estudio.

Tabla 20. IT en función del EDSS (año 2012)

EDSS	Año 2012		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Leve (0-3,5)	10	684	34.045 €
Moderado (4-6,5)	1	116	5.774 €

Tabla 21. IT en función del EDSS (año 2013)

EDSS	Año 2013		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Leve (0-3,5)	14	965	48.110 €
Moderado (4-6,5)	1	28	1.400 €

Tabla 22. IT en función del EDSS (año 2014)

EDSS	Año 2014		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Leve (0-3,5)	19	1187	59.613 €
Moderado (4-6,5)	2	357	17.959 €

Tabla 23. IT en función del EDSS (año 2015)

EDSS	Año 2015		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Leve (0-3,5)	11	919	44.869 €
Moderado (4-6,5)	3	271	13.260 €

Tabla 24. IT en función del EDSS (año 2016)

EDSS	Año 2016		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Leve (0-3,5)	11	757	37.216 €
Moderado (4-6,5)	2	276	13.569 €

Los procesos de IT en función del EDSS variaron según los años de estudio y hubo más procesos de IT en los pacientes con grado de discapacidad leve. El coste anual de la IT fue 39.819 € (2012), 49.510 € (2013), 77.572 € (2014), 58.129 € (2015) y 50.785 € (2016). **El coste global de la IT durante el periodo de estudio fue de 275.816 € para los 47 pacientes.**

Del mismo modo, se realizó un estudio para los pacientes con **Incapacidad Permanente (IP) en función del grado de discapacidad (EDSS)**. Se analizó la Incapacidad Permanente Total para la Profesión (IPT), la Incapacidad Permanente Absoluta (IPA) y la Gran Invalidez (GI). El coste se expresa en euros y es acumulativo (la IP una vez obtenida, tiene carácter indefinido). Las tablas 25-27 muestran los resultados separados por año de estudio.

Tabla 25. IP en función del EDSS (años 2012-2013)

EDSS	2012				2013			
	Nuevos pacientes				Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste	IPT	IPA	GI	Coste
Leve (0-3,5)	1	1	0	13.709 €	0	0	0	23.429 €
Moderado (4-6,5)	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 26. IP en función del EDSS (años 2014-2015)

EDSS	2014				2015			
	Nuevos pacientes				Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste	IPT	IPA	GI	Coste
Leve (0-3,5)	0	1	1	30.116 €	0	1	0	75.720 €
Moderado (4-6,5)	0	0	1	22.777 €	0	1	2	60.931 €

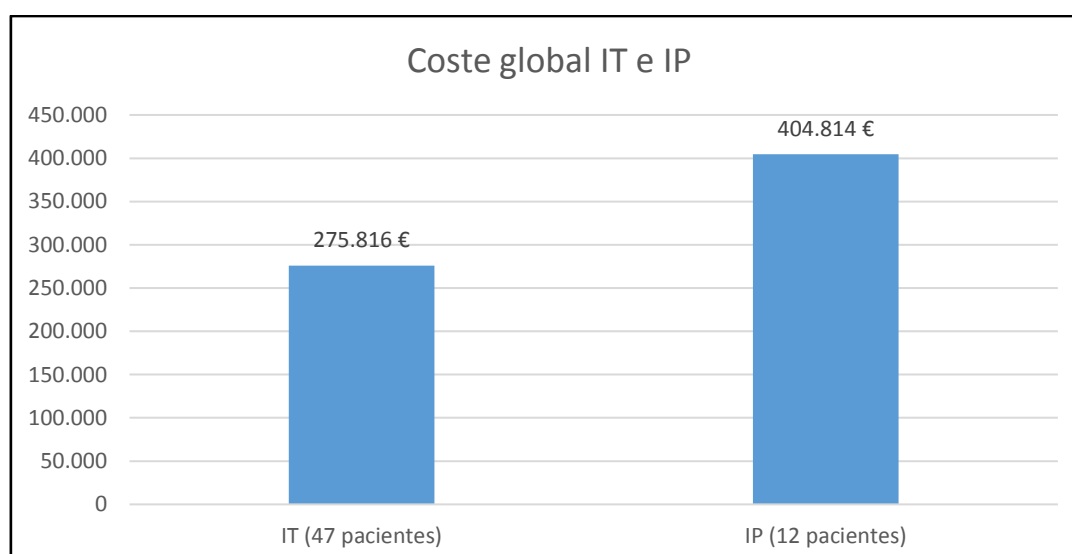
Tabla 27. IP en función del EDSS (año 2016)

EDSS	2016			
	Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste
Leve (0-3,5)	1	2	0	74.253 €
Moderado (4-6,5)	0	0	0	103.879 €

En el estudio se refleja que a pesar de que muy pocos pacientes tenían concedida una IP, el coste global para el sistema fue elevado. El coste anual de la IP fue de 13.079 € (2012), 23.429 € (2013), 52.893 € (2014), 136.651 € (2015) y 178.132 € (2016). En función de la discapacidad, se observó que los pacientes con discapacidad leve duplicaban el número de IP respecto a los pacientes con discapacidad moderada. El coste total de la IP en el periodo de estudio fue de 404.814 € para sólo 12 pacientes.

En la figura 9 se muestra el coste global de la Incapacidad Temporal (IT) e Incapacidad Permanente (IP) durante el periodo de estudio (2012-2016). El coste global ascendió a 680.630 € para 59 pacientes.

Figura 9. Coste global de IT e IP en el periodo de estudio (2012-2016).



Se realizó un último análisis para ver la **influencia del tipo de fármaco (primera o segunda línea de tratamiento) con respecto a la Incapacidad Temporal (IT)**. Los fármacos de primera línea fueron: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida. Los FME de segunda línea fueron: natalizumab y fingolimod. Los resultados se muestran en las tablas 28-30.

Tabla 28. Análisis de coste en función de la línea de tratamiento (años 2012-2013)

Tratamiento	2012			2013		
	Nº Procesos	Total Días	Coste	Nº Procesos	Total Días	Coste
Sin FME	2	269	13.389 €	4	246	12.303 €
FME 1ª línea	5	145	7.217 €	6	497	24.705 €
FME 2ª línea	4	386	19.213 €	5	250	12.503 €

Tabla 29. Análisis de coste en función de la línea de tratamiento (años 2014-2015)

Tratamiento	2014			2015		
	Nº Procesos	Total Días	Coste	Nº Procesos	Total Días	Coste
Sin FME	4	544	27.367 €	6	340	16.538 €
FME 1ª línea	10	557	27.920 €	2	203	9.933 €
FME 2ª línea	7	443	22.286 €	6	647	31.658 €

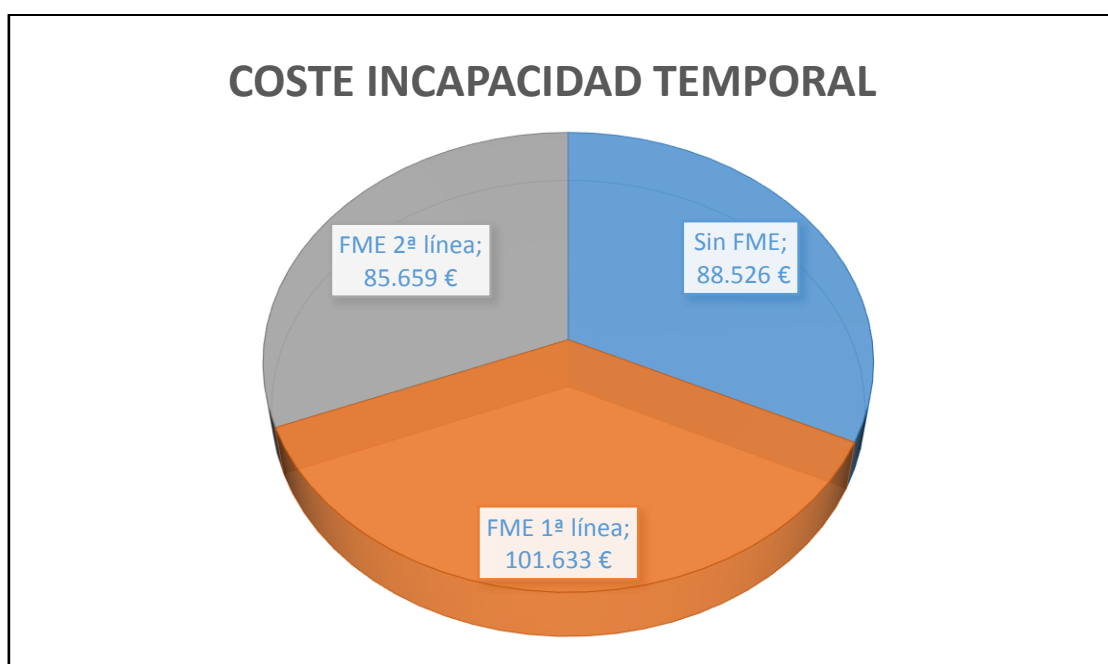
Tabla 30. Análisis de coste en función de la línea de tratamiento (año 2016)

Tratamiento	2016		
	Nº Procesos	Total Días	Coste
Sin FME	5	385	18.928 €
FME 1ª línea	8	648	31.858 €
FME 2ª línea	0	0	0 €

Los pacientes que estaban sin tratamiento se correspondían con los que tenían EMPP o EMSP. El coste de las IT fue variable en función del número de procesos y de los días totales de IT. En los 5 años del estudio, los pacientes sin FME tuvieron 21 procesos con 1.784 días de IT y un coste de 88.525 €. Los pacientes tratados con FME de 1ª línea tuvieron 31 procesos, con 2.050 días totales de IT y un coste de 101.633 €. Los pacientes en tratamiento con FME de 2ª línea tuvieron 22 procesos con 1.726 días de IT y coste de 85.660 €. Por tanto, podemos concluir que durante el periodo de estudio, los pacientes en tratamiento con FME de 2ª línea fueron los que tuvieron un menor número de días de IT y con el menor coste.

El coste global por IT para los 47 pacientes según línea de tratamiento se presenta de forma detallada en la figura 10.

Figura 10. Coste Incapacidad Temporal según línea de tratamiento (2012-2016)



Del mismo modo, se realizó un estudio para los pacientes con **Incapacidad Permanente (IP)** en **función de la línea de tratamiento**. Se analizó la Incapacidad Permanente Total para la Profesión (IPT), la Incapacidad Permanente Absoluta (IPA) y la Gran Invalidez (GI). Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) de primera línea fueron: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida. Los FME de segunda línea fueron: natalizumab y fingolimod. El coste se presenta en euros y es acumulativo (la IP una vez obtenida, tiene carácter indefinido). Las tablas 31-33 muestran los resultados separados por año de estudio.

Tabla 31. Estudio de costes IP en función de la línea de tratamiento (años 2012-2013)

Tratamiento	2012				2013			
	Nuevos pacientes				Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste	IPT	IPA	GI	Coste
Sin FME	0	1	0	7.758 €	0	0	0	14.343 €
FME 1ª línea	0	0	0	0 €	0	0	0	0 €
FME 2ª línea	1	0	0	5.951 €	0	0	0	9.087 €

Tabla 32. Estudio de costes IP en función de la línea de tratamiento (años 2014-2015)

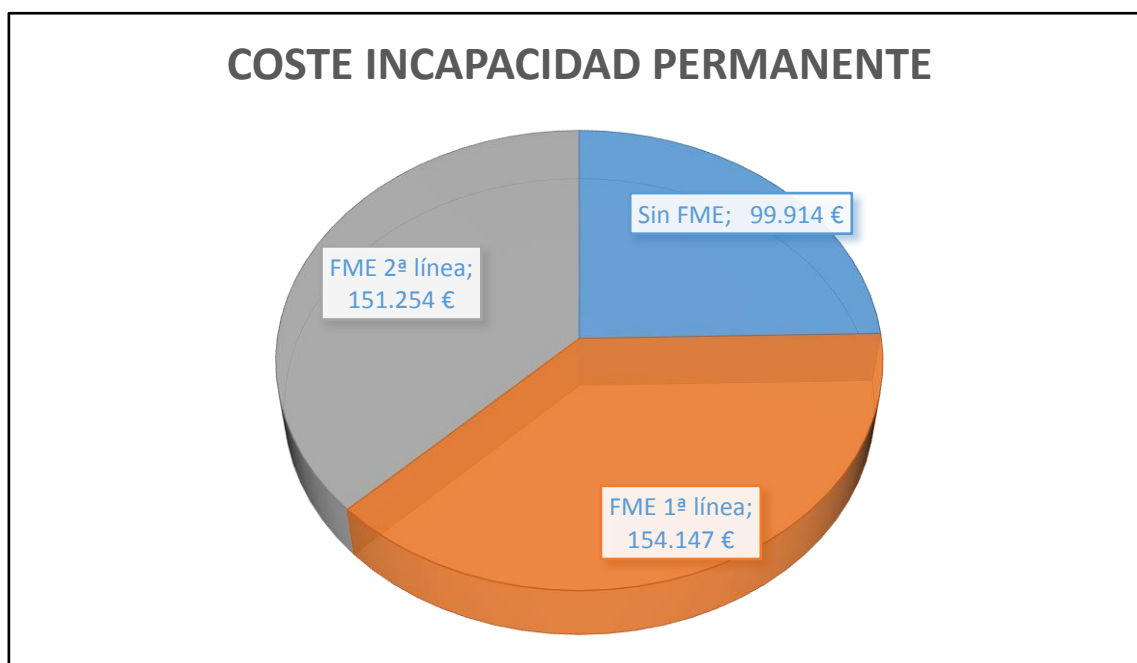
Tratamiento	2014				2015			
	Nuevos pacientes				Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste	IPT	IPA	GI	Coste
Sin FME	0	1	0	16.486 €	0	0	0	29.459 €
FME 1ª línea	0	0	2	27.201 €	0	1	0	61.315 €
FME 2ª línea	0	0	0	9.206 €	0	1	2	45.877 €

Tabla 33. Estudio de costes IP en función de la línea de tratamiento (año 2016)

Tratamiento	2016			
	Nuevos pacientes			
	IPT	IPA	GI	Coste
Sin FME	0	1	0	31.368 €
FME 1ª línea	0	1	0	65.631 €
FME 2ª línea	1	0	0	81.133 €

El coste global por IP para los 12 pacientes según línea de tratamiento se muestra en la figura 11.

Figura 11. Coste global IP según línea de tratamiento (2012-2016).



5.2 ESTUDIO DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LOS BROTES DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

La EM tiene un alto impacto personal, social y sanitario por su tendencia a producir discapacidad en el adulto joven, su repercusión laboral negativa, las necesidades de cuidado y los costes del tratamiento¹⁰⁵.

Los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) tienen como finalidad evitar la actividad inflamatoria (prevención secundaria). Los FME han disminuido el riesgo de acumulación de nuevas lesiones focales. Sin embargo, la investigación sobre el abordaje terapéutico de los brotes (tratamiento agudo) es muy escasa.

Actualmente, el tratamiento recomendado para los brotes son los corticoides a dosis altas y, en algunos casos, la plasmaféresis¹⁰⁶. Las guías clínicas recomiendan metilprednisolona (MP) intravenosa (IV) a dosis de 500 mg a 1.000 mg IV durante 3-5 días. Desafortunadamente, la administración IV de corticoides implica la atención del paciente en Hospital de día durante 3-5 días, con la consecuente carga personal para el paciente y los costes sanitarios derivados. Además. La terapia IV se asocia con costes indirectos tales como la pérdida de productividad laboral así como mayor discomfort para el paciente¹⁰⁷.

En una revisión Cochrane¹⁰⁸ se planteaba si existían diferencias en la eficacia de los esteroides orales frente a los IV para el tratamiento del brote de EM. A pesar de algunas limitaciones relacionadas con el número de pacientes y ensayos clínicos incluidos, y la heterogeneidad del diseño y la metodología, los resultados de la revisión no mostraron diferencias significativas en los resultados clínicos, radiológicos o farmacológicos entre ambas vías de administración. Partiendo de esta base, los corticoides orales parecen una opción muy interesante para el tratamiento de los brotes de EM. El principal problema con los estudios revisados era el periodo ventana entre el comienzo de los síntomas y el inicio del tratamiento (1 mes), la ausencia de métodos de randomización fiables, el inadecuado ciego de los participantes y asesores. Finalmente, se encontró que sólo en un estudio se utilizaron técnicas de diseño equivalente apropiadas¹⁰⁷.

Poteriamente, Emmanuelle Le Page y colaboradores¹⁰⁹ publicaron el estudio COPOUSEP, doble-cego, randomizado, de no inferioridad en 13 centros en Francia. El objetivo era comparar la MP oral e IV a dosis de 1.000 mg/día durante 3 días, y, en el día 28, verificar la mejoría del brote de EM utilizando la escala EDSS de Kurtzke como objetivo primario del estudio. El 81% de los pacientes en el grupo de la MP oral y el 80% de los pacientes en el grupo de la MP IV tenían una

mejoría de al menos un punto en la escala de Kurtzke (diferencia absoluta: 0,5%; IC -9,5 a 10,4), logrando de este modo el criterio predeterminado de no inferioridad del estudio. El perfil de seguridad y tolerabilidad de las dos vías de administración de la MP no difirieron tampoco.

Recientemente, Luo¹¹⁰ y colaboradores han publicado otro metaanálisis en el que no encuentran diferencias significativas en términos de resultados clínicos (beneficio o efectos adversos), radiológicos y farmacológicos en el tratamiento de los brotes de EM tras la administración del tratamiento de corticoides por vía oral o IV.

En España, no existe comercializado ningún medicamento con altas dosis de MP oral. Por este motivo, en el año 2012, se desarrolló en el Servicio de Farmacia del Hospital de Guadalajara una fórmula magistral (FM) con MP a dosis altas para el tratamiento de los brotes de EM en nuestra Área de Gestión Integrada.

Se realizó un estudio observacional de cohortes en el AGI de Guadalajara entre enero de 2012 y diciembre del 2016. Se incluyeron todos los pacientes que habían recibido al menos una dosis de MP IV en el Hospital de día o FM a dosis altas de MP para el tratamiento de los brotes de EM. El brote se definió como: síntoma nuevo o empeoramiento de síntomas atribuible a EM, con una duración de al menos 24 h sin fiebre.

Se recogieron los siguientes datos clínicos: demográficos (género, edad), subtipo de EM, duración de la EM, grado de discapacidad según la escala EDSS de Kurtzke, uso de FME, FME de primera o segunda línea, dosis (mg) de MP IV, dosis (mg) de FM de MP oral, efectos adversos, duración de tratamiento (días) y recuperación del brote. La recuperación del brote se definió como ausencia de visita a Urgencias por síntomas neurológicos durante un mes tras la administración del tratamiento con MP (oral o IV). Todos los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica de los pacientes y de los registros informáticos del SFH.

Se analizó el coste del tratamiento de los brotes de EM considerando la vía de administración de la MP, considerando los datos proporcionados por el Departamento de Contabilidad Analítica de la AGI de Guadalajara. El coste de la administración de MP IV se calculó considerando el coste de la medicación y el coste del Hospital de Día, que incluía salarios del personal sanitario, costes estructurales e intermedios. El coste de la FM de MP a dosis altas incluía los siguientes costes: materia prima, elaboración, acondicionamiento y salario del personal farmacéutico. Se realizó un exhaustivo estudio para calcular el coste individual de cada brote considerando la vía de

administración. Los costes totales y el coste medio por año se calcularon para el estudio. El cálculo de los costes se anualizó y expresó en Euros de 2016.

Un estudio de minimización de costes es una herramienta que se utiliza en estudios de evaluación económica para comparar el coste por tipo de tratamiento cuando dos alternativas terapéuticas han demostrado eficacia clínica equivalente. Si en este estudio se demuestra la equivalencia terapéutica de la administración de MP por vía IV y oral a altas dosis, se realizará un estudio de minimización de costes para comparar ambas opciones terapéuticas.

5.2.1 Tratamiento en Hospital de Día con metilprednisolona intravenosa.

Como se ha expuesto en el apartado previo, el tratamiento de los brotes de EM consistía en la administración IV de 1.000 mg de MP durante 3-5 días. Este tratamiento se realizaba en el Hospital de Día Médico (planta 7A).

El paciente debía acudir durante 3-5 días (en función de la gravedad del brote) para recibir la infusión IV del corticosteroide. Esta infusión duraba aproximadamente una hora. El proceso incluía distintas fases: comenzaba con una prescripción médica del Neurólogo en la historia clínica electrónica, el ingreso del paciente en Hospital de día por parte del Servicio de Admisión, la canalización de un acceso venoso del paciente por parte del personal de enfermería del Hospital de día, la preparación de la bolsa de infusión por parte del personal de enfermería, la vigilancia de la correcta tolerancia de la infusión y posteriormente, el alta por parte del Servicio de Admisión.

5.2.2 Tratamiento ambulatorio con fórmula magistral de metilprednisolona oral a altas dosis.

El proceso del tratamiento ambulatorio de los brotes de EM con la FM, se inicia con una prescripción en papel de la FM de MP altas dosis por parte del Neurólogo. El paciente acude a continuación a la Consulta de Atención Farmacéutica, donde es atendido por el Farmacéutico de Hospital que elabora y dispensa la FM. El paciente se auto administra en su domicilio la FM.

La FM consiste en una solución oral de 30 ml de MP (625 o 1.250 mg) durante 3-5 días en función de la gravedad del brote de EM. Al paciente se le advierte de cómo y cuándo tomar la medicación. Debe ser siempre administrada por la mañana, para evitar así el insomnio que pueden provocar los corticoides a altas dosis.

5.2.3 Resultados

Las características basales de ambos grupos de tratamiento se describen con la mediana y el intervalo intercuartílico (datos continuos), y por el porcentaje (datos categóricos). La media y la desviación estándar se usan en caso de distribución normal (datos categóricos). Para comparar las variables cualitativas se utilizó el test χ^2 (o el test exacto de Fisher si el resultado esperado era menor de cinco). El T-test o ANOVA (el test de Mann-Whitney U o el test de Kruskal Wallis en caso de distribución no normal) se usan para comparar las variables cuantitativas.

Este estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de la administración de la MP oral a altas dosis con la administración de MP IV con un margen de no inferioridad del 15% tal y como se hizo en el estudio COPOUSEP¹⁰⁹. La eficacia de la MP oral sería considerada no inferior a la MP IV cuando el límite inferior del intervalo de confianza de la diferencia absoluta entre la proporción de pacientes que lograron resolución completa del brote fuera mayor que $\delta = -15\%$.

Los factores asociados con la recuperación de los brotes se analizaron usando modelos de regresión logística uni y multivariantes. Las Odds Ratio (ORs) se expresaron con el intervalo de confianza del 95%. En los modelos multivariante, la OR se ajustó por: sexo, edad, EDSS, días de tratamiento, línea de tratamiento y tratamiento con MP oral o IV. Todos los test eran de dos colas y la significancia estadística se consideraba si el valor de p era $<0,05$. Todos los análisis se realizaron con STATA V.15.0 (STATA Corp, College Station, Texas, USA).

Durante el periodo de estudio, 92 pacientes con EM recibieron tratamiento para los brotes. La mediana de edad fue de 41 años (IQR: 35-46). El 77% de los pacientes eran mujeres y el 88% tenían Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente (EMRR). La mediana del EDSS fue de 2 (IQR: 1-3,5). Treinta y nueve pacientes fueron tratados con MP IV en Hospital de día, 38 pacientes recibieron FM de MP a dosis altas en su domicilio y 15 pacientes recibieron ambos tratamientos, MP IV y MP oral. Las características clínicas y demográficas de los pacientes figuran en la tabla 34. Todos los grupos de tratamiento eran similares en términos de edad, sexo, subtipo de EM, duración de la enfermedad y EDSS. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento ($p > 0,05$).

Tabla 34. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

	Grupo IV	Grupo oral	Grupo Oral & IV	P
Pacientes (n)	39	38	15	--
Mujeres (%)	29 (74,4%)	25 (65,8%)	11(73,3%)	0,689
Hombres (%)	10 (25,6%)	13 (34,2%)	4(26,7%)	
Mediana edad años (RIQ)	42,5 (35,5-49,5)	44 (36,3-49,5)	47,5 (41,5-50,5)	0,359
Subtipo de EM (%)				
- EMRR	35 (89,7%)	33 (86,8%)	13(86,7%)	0,911
- EMSP con brotes	4 (10,3%)	5 (13,2%)	2 (13,3%)	
Duración de la EM, mediana años (RIQ)	10,5 (6,5-16,5)	9 (3,5-14,3)	13,5 (8,5-15,5)	0,267*
Mediana EDSS (RIQ)	2 (1-3,2)	1,7 (1-2,7)	3,5 (1,3-5,2)	0,061*

Los datos incluyen mediana (RIQ: rango intercuartílico) o n (%); **EM**: Esclerosis Múltiple; **EMRR**: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; **EMSP**: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; **EDSS**: Escala de discapacidad Expandida; *se utilizó el test de Kruskal Wallis.

Durante el periodo de estudio, 162 brotes de EM recibieron tratamiento: 77 con MP IV en Hospital de Día y 85 con FM de MP a altas dosis en el domicilio del paciente. Los brotes están recogidos en la tabla 35. Un paciente del grupo de la FM abandonó el tratamiento debido a náuseas y vómitos y otro paciente por un brote psicótico. Todos los pacientes en el grupo de MP IV completaron el tratamiento prescrito.

Tabla 35. Brotes tratados con MP IV o FM de MP oral a altas dosis.

	Grupo 1 (MP IV)	Grupo 2 (FM MP oral altas dosis)	p
Brotes (n)	77	85	-
Recuperación del brote (%)	70 (91%)	79 (93%)	0,774
Brotes sin FME (%)	12 (16%)	38 (44%)	0,053*
Brotes con FME de 1ª línea (%)	47 (61%)	22 (26%)	
Brotes con FME de 2ª línea (%)	18 (23%)	25 (30%)	
Brotes (n) dosis de MP (mg)	77 (1.000 mg)	9 (625mg) 76 (1.250 mg)	-
Mediana duración tratamiento días (RIQ)	4 (3-5)	4 (3-5)	0,597

MP IV: metilprednisolona intravenosa; **FM MP oral altas dosis**: Fórmula Magistral de metilprednisolona oral altas dosis; **FME**: Fármaco Modificador de la Enfermedad; **FME 1ª línea**: Interferon, Acetato Glatirámico, Teriflunomida y Dimetilfumarato. **FME 2ª línea**: Natalizumab y Fingolimod; **RIQ**: rango intercuartílico; * lineal por asociación lineal

Según la recuperación del brote, la MP oral a altas dosis fue un 2% mejor que la MP IV (IC 95%: -6,4% a 10,4%; p=0,634). La no inferioridad de la MP oral a altas dosis fue confirmada con estos datos (el límite inferior del IC fue mayor que el $\delta=-15\%$).

Se realizó un análisis multivariante por regresión logística (Tabla 36). Este análisis incluyó la recuperación de los brotes como variable dependiente, y como variables independientes: la vía de administración de la MP (oral vs IV), EDSS, sexo, edad, días de tratamiento, línea de tratamiento del FME (1ª línea vs 2ª línea). La vía de administración de la MP no mostró ninguna predicción sobre la recuperación de los brotes.

Tabla 36. Análisis Multivariante.

Variable dependiente: recuperación de los brotes			
	Sig.	OR	95% C.I. for OR
FM MP oral vs MP IV	0,827	0,872	0,255 - 2,978
EDSS	0,255	1,251	0,851- 1,838
Sexo (hombres)	0,844	1,148	0,29 - 4,544
Edad (años)	0,986	1,001	0,936 - 1,07
Días de tratamiento con MP	0,111	0,594	0,313 - 1,127
Línea de tratamiento (1ª -2ª)	0,777	1,133	0,477 - 2,692
Constante	0,035	51,89	

Sig: significancia; **OR:** Odds Ratio; **I.C.:** Intervalo Confianza; **MP Oral:** metilprednisolona oral; **MP IV:** metilprednisolona IV; **EDSS:** *Escala de Discapacidad Expandida*; **FME 1ª línea:** Interferon, Acetato Glatiramer, Teriflunomida y Dimetilfumarato; **FME 2ª línea:** Natalizumab y Fingolimod.

Durante el periodo de estudio, se registraron los efectos adversos de la administración de MP. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento considerando la vía de administración excepto los cambios de humor (más frecuentes en el grupo de MP IV). Los datos se incluyen en la tabla 37.

Tabla 37. Efectos adversos de la MP.

Efectos adversos (%)	Grupo 1 (MP IV)	Group 2 (FM MP oral altas dosis)	P
- Transtornos digestivos	10%	5%	0,388
- Náuseas y vómitos	12%	6%	0,417
- Enrojecimiento facial	17%	6%	0,085
- Hinchazón de extremidades	14%	12%	0,648
- Dolor de cabeza	12%	7%	0,578
- Insomnio	13%	7%	0,417
- Ganancia de peso	9%	5%	0,552
- Cambios de humor	23%	8%	0,001
- Otros	6%	11%	0,411

MP IV: metilprednisolona IV; FM MP oral altas dosis: Fórmula Magistral de metilprednisolona oral altas dosis

Además, se realizó una encuesta para conocer el grado de satisfacción de los pacientes con los tratamientos. El FH diseñó la encuesta tomando como base el *Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM)⁹⁵. El TSQM evalúa la satisfacción del paciente en enfermedades crónicas y es una herramienta útil para medir la satisfacción del paciente con el tratamiento de la EM¹¹¹. En la encuesta de satisfacción se incluyeron dos preguntas adicionales para evaluar la vía de administración preferida por los pacientes y si se había logrado la resolución completa del brote tras el tratamiento (anexo 14).

Un total de 79 pacientes (86%) realizaron la encuesta de satisfacción. El TSQM (versión 1.4) incluye 14 preguntas sobre 4 dominios focalizadas en la efectividad (3 preguntas), los efectos adversos (5 preguntas), la conveniencia (3 preguntas) y la satisfacción global (3 preguntas). Los resultados del TSQM están descritos en la tabla 5. Con la excepción de la pregunta 4 (presencia o ausencia de efectos adversos; sí o no), todas las preguntas tienen 5 o 7 respuestas posibles, puntuadas desde 1 (menos satisfecho) a 5 o 7 (más satisfecho). Las preguntas están organizadas para dar la puntuación de los 4 dominios. Los dominios están puntuados hasta un máximo de 100 puntos según la publicación de Vermersch et al¹¹¹. La pregunta 4 no se incluyó en la suma total, y fue respondida por 29 pacientes en el grupo IV y 26 pacientes en el grupo de MP oral.

La encuesta de satisfacción mostró que el 79% de los pacientes preferían la administración de MP oral a la MP IV para el tratamiento de los brotes de EM. El principal inconveniente para la mayoría de los pacientes era el sabor amargo de la FM de MP oral.

Tabla 38. TSQM (version 1.4) resultados.

	Grupo 1 (MP IV)	Grupo 2 (FM MP oral)	P
Efectividad	82,6 (19,3)	81,6 (24,2)	0,829
Reacciones adversas	48,3 (20,4)	60,0 (23,3)	0,052
Conveniencia	63,0 (18,7)	91,3 (11,2)	<0,001
Satisfacción global	76,1 (18,6)	84,3 (20,3)	0,04

Los datos incluyen la media (desviación estándar).

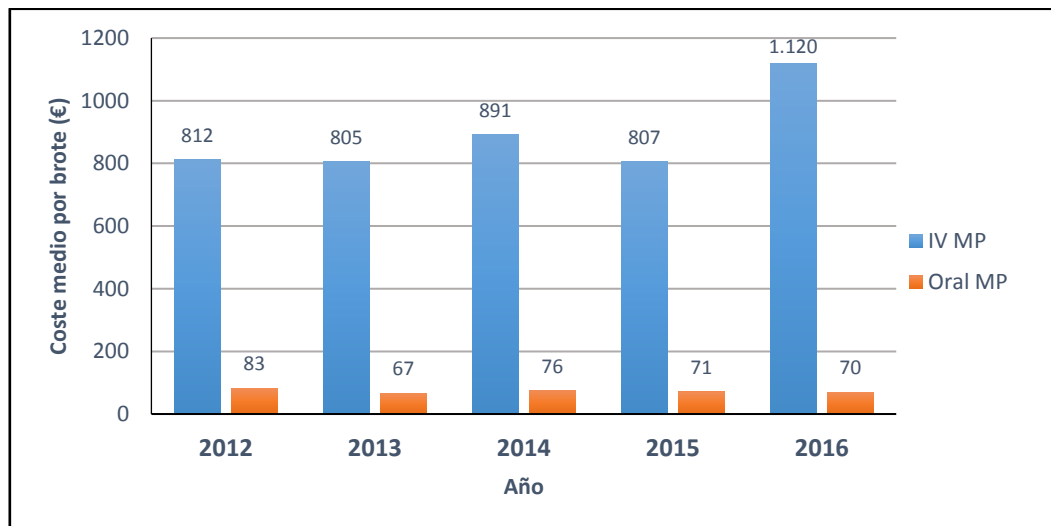
El coste total de los brotes se calculó considerando datos de vida real del Área de Gestión Integrada de Guadalajara. El Departamento de Contabilidad Analítica proporcionó el coste de la infusión IV de MP en el Hospital de Día. Este coste incluía salarios, costes estructurales e intermedios. Desde 2012 a 2016 la tarifa de admisión en el Hospital de día fue de: 206 €, 210 €, 198 €, 203 € y 240 € respectivamente. El coste de adquisición del vial de MP 1.000 mg (10,74 €)

y de la bolsa de suero fisiológico 100 ml (0,60 €) fueron incluidos como constantes durante el periodo de estudio. El coste diario de administración de la MP IV en el Hospital de Día resultó ser de 217 €, 221 €, 209 € y 251 € de 2012 a 2016.

El coste de la FM de MP oral a altas dosis se calculó considerando el coste de adquisición de la MP, el coste de elaboración, acondicionamiento y el coste del salario del personal farmacéutico. El coste diario de la FM de MP oral 625 mg fue: 8,77 €, 9,31 €, 9,35 €, 9,28 € y 9,33 € de 2012 a 2016 respectivamente. El coste diario de la FM de MP oral 1.250 mg fue: 17,89 €, 18,43 €, 18,47 €, 18,40 € y 18,44 € durante el periodo de estudio.

Para calcular el coste de MP según la vía de administración, se calcularon los costes individuales para cada brote, considerando la dosis, duración de tratamiento y todos los costes anuales citados previamente. Para cada año del estudio, se calculó el coste medio del brote dividiendo el coste total de todos los brotes entre el número de brotes para cada vía de administración, IV y oral. Todos estos datos se muestran en la figura 12.

Figura 12. Coste medio del tratamiento del brote.



Como ha quedado demostrado la eficacia equivalente para ambas vías de administración de la MP con los datos de vida real de nuestra investigación, se realiza un estudio de minimización de costes. Durante el periodo de estudio, el coste total de 77 brotes tratados con MP IV fue de 67.587 € mientras que el coste total de 85 brotes tratados con FM de MP a altas dosis fue de 6.149 €. Estos resultados muestran que el uso de la FM de MP oral fue un 91% ($p < 0,001$) más económico que la MP IV para el tratamiento de los brotes de EM.

5.2.4 Discusión.

La población de estudio estaba formada mayoritariamente por mujeres jóvenes con EMRR. En cuanto al grado de discapacidad, la mayor parte de los pacientes tenían un EDSS moderado y estaban siendo tratados con FME principalmente en el grupo de la MP IV. Esto es similar a datos recientes publicados en España por la Dra. Oreja-Guevara, la Dra. Kobelt y colegas⁷⁹: una gran proporción de pacientes con EMRR en las primeras etapas de la enfermedad con poca discapacidad. La disponibilidad de los FME ha permitido cambios en el manejo de los pacientes y focalizar en un mejor y más temprano diagnóstico y ajustes en los criterios diagnósticos⁷⁹. Prácticamente la mitad de los brotes en el grupo de FM con MP a altas dosis no tenía FME debido a que era el debut de la EM.

En el estudio, no se encontraron diferencias entre el grupo de MP IV y el de FM de altas dosis de MP en relación con la recuperación del brote. Estos resultados concuerdan con los datos publicados en la literatura^{108-110,112-116}.

La dosis más frecuente para la MP oral fue 1.250 mg que equivale a 1.000 mg de MP IV ya que la biodisponibilidad¹¹³ oral de la MP es del 80%. En el estudio de Le Page et al¹⁰⁹, eran necesarios diez comprimidos de MP para ingerir la dosis diaria de 1.000 mg. En nuestro estudio, los pacientes recibieron 625-1.000 mg de MP como una solución oral de 30 ml. Consideramos que es mucho más sencillo y conveniente para los pacientes tomar la FM que ingerir 10 comprimidos de MP. Además, una de las mayores ventajas de la administración oral es la posibilidad de acortar el intervalo de tiempo entre el comienzo del brote y el inicio de la terapia.

Aunque una importante limitación de este estudio es la ausencia de datos de RMN para confirmar los hallazgos clínicos, estudios previos mostraron de forma consistente los efectos de las dosis altas de esteroides a nivel clínico y de imágenes de RMN^{113,116}

Los efectos adversos de los pacientes fueron similares en ambos grupos de tratamiento oral e IV: molestias digestivas, náuseas y vómitos, rubor facial, debilidad en las extremidades, dolor de cabeza e insomnio. Sólo los cambios de humor fueron más frecuentes en el grupo de MP IV.

El principal inconveniente de la FM es su sabor amargo. Una posible solución podría ser elaborar cápsulas de gelatina dura de MP a dosis altas en el laboratorio de Farmacotecnia del Servicio de Farmacia, para enmascarar así el sabor. La FH podría elaborar las cápsulas de MP y enviarlas al

Servicio de Urgencias. De este modo, los pacientes que acudieran a Urgencias por sufrir un brote de EM, podrían recibir el tratamiento con MP de forma inmediata y continuar el tratamiento en su domicilio.

La principal innovación de este estudio fue analizar la satisfacción de los pacientes con la vía de administración de la MP. Por eso se diseñó la encuesta basada en el cuestionario validado TSQM. El cuestionario TSQM mostró que la efectividad de la MP IV y la FM de MP oral era similar para los pacientes, pero la conveniencia y la satisfacción global fueron mejores en el grupo de la FM de MP oral con resultado estadísticamente significativo. La encuesta demostró un elevado grado de aceptación de la FM de MP oral en comparación a la MP IV. Esto se justifica porque la FM de MP oral permite un tratamiento más conveniente para el paciente puesto que se lo puede auto administrar en su domicilio en vez de tener que acudir al Hospital de Día durante 3-5 días para recibir la infusión IV de MP.

En cuanto al estudio de minimización de costes, nuestros datos sugieren que la FM de MP oral a altas dosis para el tratamiento de los brotes de EM ha permitido un ahorro al hospital de 60.000 € en 5 años, comparado con la administración IV de MP. En un estudio de Canadá¹¹⁷, el coste medio estimado para un brote de EM fue de 4.203 €, lo cual está en línea con un estudio multicéntrico¹¹⁸ europeo reciente. Oreja-Guevara⁷⁹ et al estimaron el coste medio del brote para los pacientes con EDSS entre 0 y 6 en 2.044 € en España. Sin embargo, este coste incluye no sólo el tratamiento con esteroides sino también costes adicionales (cuidado informal, bajas laborales de corta duración, análisis, consultas...).

A pesar de la evidencia acumulada que sustenta el efecto equivalente de los corticoides IV y de las dosis altas de corticoides orales, la administración oral de esteroides no está incorporada a la práctica clínica, con la excepción de algunos pocos países, y generalmente no se considera como un esquema de tratamiento para brotes en los ensayos clínicos, quizás porque en la mayoría de los países, las formulaciones con dosis altas de corticoides orales no están disponibles en el mercado¹⁰⁷.

Una de las novedades aportadas por este estudio es que se evalúa la satisfacción del paciente con EM con el tratamiento para el brote de EM considerando la vía de administración de los corticoides. Basado en el cuestionario TSQM, se ha demostrado que la conveniencia y la satisfacción global de los pacientes fueron superiores en el grupo de la FM de MP oral a altas dosis.

Parte de los resultados de este capítulo han sido publicados en abril de 2018 en el European Journal of Hospital Pharmacy con el título: “ *High-dose oral methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: cost-minimisation analysis and patient’s satisfaction*”¹¹⁹.

5.3 ANÁLISIS DEL COSTE DEL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DE LA MARCHA EN LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE TRATADOS CON FAMPRIDINA

5.3.1 Introducción.

Aproximadamente, el 75% de los pacientes con EM presentan alteraciones en la marcha y este trastorno se considera uno de los más discapacitantes^{120,121}. En 2013, el Dr. Coleman y colaboradores¹²² publicaron un estudio que demostraba que los trastornos de movilidad en los pacientes con EM contribuían a incrementar los costes indirectos y a disminuir la calidad de vida en los pacientes. La velocidad para caminar una distancia corta (25 pies) tiene un impacto significativo en las actividades de la vida diaria en los pacientes con EM¹²³.

Fampridina, a dosis de 10 mg cada 12 horas por vía oral, es el único fármaco aprobado para mejorar el trastorno de la marcha en pacientes adultos con EM con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7)¹²⁴. La aprobación de fampridina se consiguió con dos EC fase 3, que demostraron una mejora en el Test de los 25 pies (T25FW, del inglés Timed 25 Foot Walk) entre los pacientes tratados con fampridina en comparación con placebo^{125,126}.

En cuanto al mecanismo de acción, fampridina es un bloqueante de los canales de potasio que reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central¹²⁴.

Según datos publicados en la literatura, sólo el 35-43% de los pacientes con EM responden al tratamiento con fampridina^{125,126}. Para conocer si un paciente responde, se realiza el test de los 25 pies antes del comienzo del tratamiento con fampridina y a las dos semanas de instaurarlo. Si no se observa mejoría, se debe suspender el tratamiento con fampridina (paciente no respondedor). El T25FW mide cuántos segundos precisa el paciente para recorrer una distancia de 25 pies (7,62 m) en línea recta¹²⁷. La respuesta al tratamiento con fampridina se considera clínicamente relevante si se observa una mejoría del igual o superior al 20% en el T25FW¹²⁸.

En el presente estudio, se analizó el uso de fampridina en los pacientes con EM atendidos en el AGI de Guadalajara para evaluar la efectividad y el coste del tratamiento con datos de vida real.

5.3.2 Material y métodos.

Se incluyeron todos los pacientes de EM tratados con fampridina durante el periodo del estudio. Se recogieron variables clínicas y demográficas: edad, sexo, duración de la EM, tipo de EM (EMRR, EMPP, EMSP), EDSS, uso de FME y tipo (natalizumab, fingolimod, acetato de glatirémero, IFN β -1a, IFN β -1b). Se recogió el valor basal del test de los 25 pies y a los 15 días del inicio de la terapia con fampridina. Se consideraba que la fampridina tenía beneficio clínico si a los 15 días del inicio de la terapia se producía una mejoría de al menos el 20% en el test de los 25 pies. Se recogieron los efectos adversos descritos por los pacientes. Se consideraron dos grupos: grupo de pacientes respondedores a fampridina (continuaron tratamiento por lograr beneficio clínico) y grupo de pacientes no respondedores (interrumpieron el tratamiento con fampridina por no alcanzar beneficio clínico relevante en el T25FW).

Las variables continuas se presentaron como mediana (IQR). Para las variables categóricas, se utilizaron frecuencias y porcentajes. El test de Mann-Whitney se usó para detectar diferencias entre grupos independientes. El test de Fisher se usó para detectar diferencias en las variables categóricas. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS V.25.0, considerando $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

5.3.3. Resultados

Un total de 24 pacientes con EM recibieron fampridina durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue de 45 años (IQR 43-54), con una mediana de duración de la EM de 14 años (IQR 9-18). El 71% de los pacientes eran mujeres. Analizando el tipo de EM, la mayoría de los pacientes tenían EMSP (45,8%) y EMRR (37,5%). Tan sólo 4 pacientes tenían EMPP (16,7%).

En cuanto al tratamiento concomitante con FME, 19 pacientes recibían algún fármaco y 5 pacientes no tenían tratamiento para la EM. En cuanto al grado de discapacidad al inicio de la terapia con fampridina, la mediana de EDSS era de 4,5 (IQR 4,1-5,5). Todos los datos demográficos y clínicos se muestran en la tabla 39.

Trece pacientes (54%) continuaron con el tratamiento de fampridina durante todo el periodo de estudio. Once pacientes (46%) discontinuaron el tratamiento con fampridina: 5 de ellos a los 15 días, dos a los 2 meses, 3 a los 6 meses y uno a los dos años. El motivo de la interrupción del tratamiento con fampridina fue la falta de eficacia en todos los pacientes que discontinuaron el tratamiento. En cuanto a la seguridad, ningún paciente reportó efectos adversos por fampridina.

Tabla 39. Características clínicas y demográficas de los pacientes tratados con fampridina.

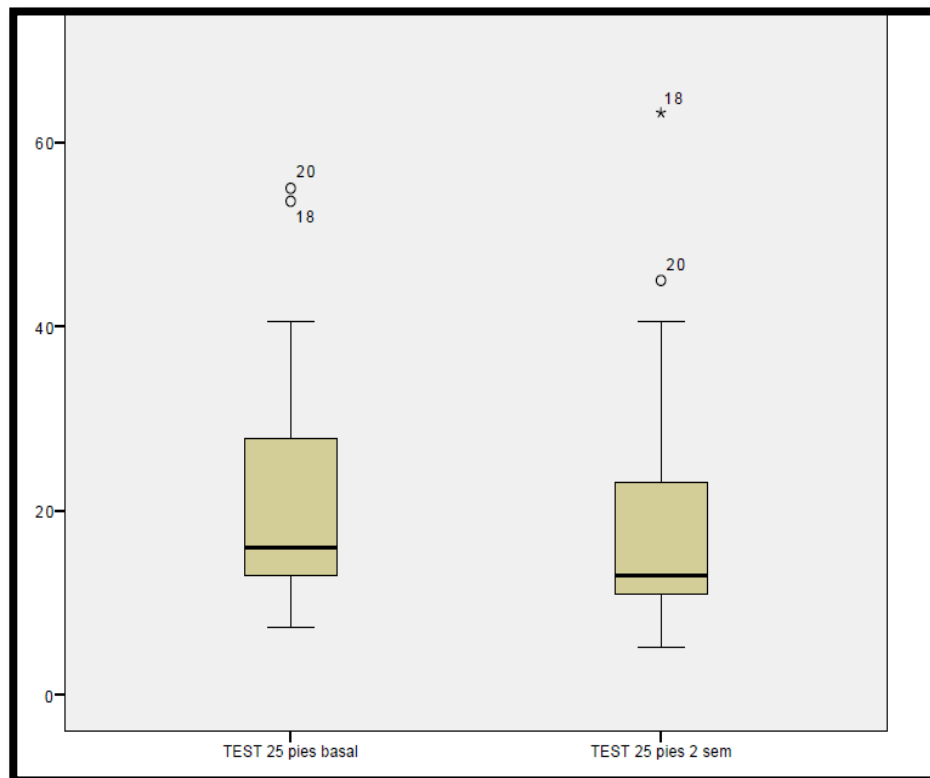
	Cohorte total	Pacientes que continúan	Pacientes que interrumpen	p
Pacientes (n)	24	13 (54%)	11 (46%)	--
Mujeres (%)	17 (71%)	9 (69%)	8 (73%)	1*
Hombres (%)	7 (29%)	4 (31%)	3 (27%)	
Mediana edad años (RIQ)	45 (43-54)	43 (39-52)	48 (43,5-53,5)	0,259**
Subtipo de EM (%)				0,198***
- EMRR	9 (37%)	4 (31%)	5 (46%)	
- EMPP	4 (17%)	1 (8%)	3 (27%)	
- EMSP	11 (46%)	8 (61%)	3 (27%)	
Duración de la EM, mediana años (RIQ)	14 (9-18)	12 (9-18)	14 (8-19)	0,771**
Mediana EDSS (RIQ)	4,5 (4,1-5,5)	4,5 (4,5-5)	4,5 (4-5)	0,761**
FME				
- natalizumab	8 (33%)	6 (46%)	2 (18%)	
- fingolimod	3 (12,5%)	1 (8%)	2 (18%)	
- acetato de glatirámico	3 (12,5%)	2 (15%)	1 (9%)	
- IFNβ-1a IM	1 (4%)	1 (8%)	0 (0%)	
- IFNβ-1b SC	4 (17%)	2 (15%)	2 (18%)	
- Sin FME	5 (21%)	1 (8%)	4 (37%)	
Mediana T25FW basal segundos (RIQ)	16 (11-37)	16 (11-25)	16 (14-54)	0,596**

Los datos incluyen mediana (**RIQ**: rango intercuartílico) o n (%); **EM**: Esclerosis Múltiple; **EMRR**: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente; **EMSP**: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; **EMPP**: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; **EDSS**: Escala de discapacidad Expandida; **FME**: Fármaco modificador de la enfermedad; **T25FW**: Test de los 25 pasos; *Calculado con prueba exacta de Fisher, **Calculado con U- Mann- Whitney; ***calculado con Test de Chi-cuadrado

No hubo diferencias estadísticas significativas en la edad, sexo, duración de la enfermedad, tipo de EM y EDSS entre el grupo de pacientes que continuó con el tratamiento y el grupo de pacientes que interrumpió la fampridina (tabla 39).

Del total de pacientes tratados con fampridina (24), sólo trece de ellos tenían datos del test de los 25 pies registrados en la historia clínica electrónica. El beneficio clínico considerando una mejora >20% en el test de los 25 pasos a las dos semanas del inicio de la terapia con fampridina se alcanzó en el 46% de los pacientes que tenían datos registrados en su historia clínica.

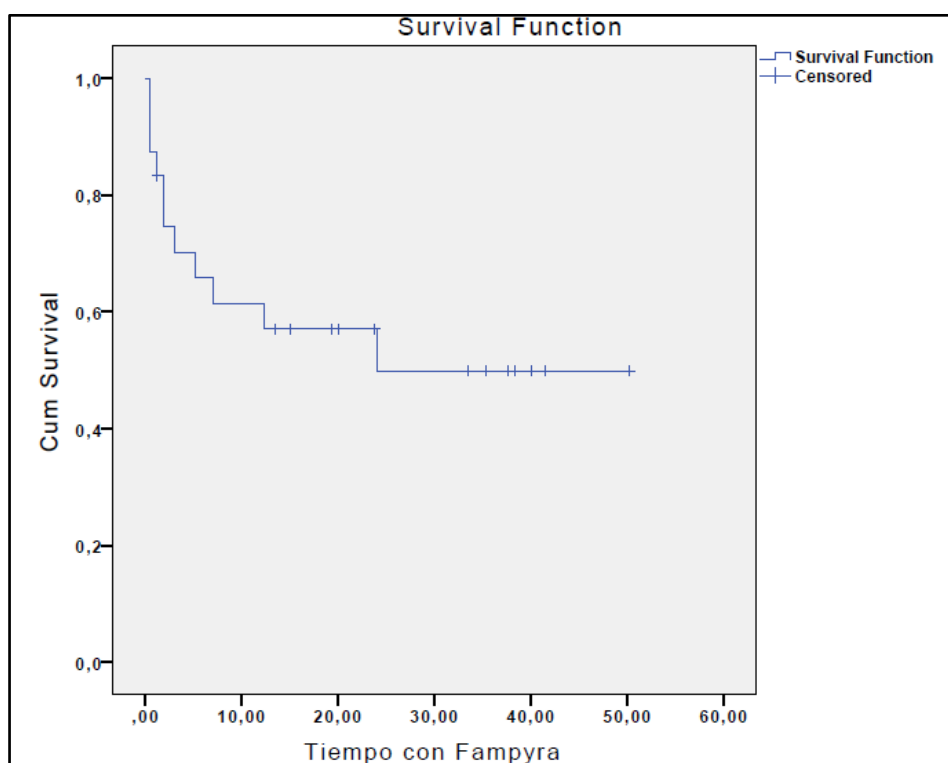
Figura 13. Diagrama de Box-plot del Test de los 25 pies basal y a las dos semanas del inicio del tratamiento con fampridina.



La figura 13 muestra el diagrama de Box-Plot en el que se puede ver la diferencia en el tiempo necesario para realizar el test de los 25 pies (tiempo en segundos necesario para recorrer 7,60 m) a las dos semanas del inicio del tratamiento con fampridina. La mediana del T25FW basal fue de 16 segundos (RIC: 11-25), mientras que a las dos semanas la mediana del T25FW fue de 12 segundos (RIC: 6-16). La diferencia de medianas (4 segundos) fue estadísticamente significativa ($p < 0,018$), calculado según el Test de Wilcoxon.

A continuación, la figura 14 muestra una gráfica de Kaplan-Meier que refleja el tiempo (meses) hasta la discontinuación del tratamiento con fampridina (fracaso terapéutico) en los pacientes incluidos en el estudio. La figura permite observar que en los primeros 15 días de tratamiento es cuando se produce una mayor interrupción del mismo por falta de eficacia. Sin embargo, los pacientes que superan el periodo inicial, mantienen durante un tiempo prolongado el tratamiento.

Figura 14. Duración del tratamiento con fampridina



En cuanto al tratamiento con fampridina en la AGI de Guadalajara, se inició en septiembre de 2012 gestionando su importación a través de la aplicación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios conforme a lo dispuesto en el RD 1015/2009¹²⁹, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Desde agosto de 2013, el fármaco se adquirió por compra directa al laboratorio fabricante.

Para realizar el análisis del coste del tratamiento con fampridina, se consideró el acuerdo de riesgo compartido que el laboratorio fabricante firmó en España con el Ministerio de Sanidad. El Laboratorio se comprometió a facilitar el tratamiento a coste cero durante las dos primeras semanas¹³⁰ (periodo en el que se estima se puede predecir la respuesta). El SNS financiaría el tratamiento de todos los pacientes respondedores a fampridina tras estas dos semanas iniciales a coste cero. El coste anual del tratamiento con fampridina ascendió a 2.442 € por paciente (anexo 13).

5.3.4. Discusión.

El número de pacientes incluidos en este estudio fue limitado. Tras revisar la literatura, se observó que varios trabajos publicados con datos de fampridina en vida real también tenían pocos pacientes¹³¹⁻¹³³. Esto se podría explicar por tratarse de un fármaco con una indicación muy concreta (pacientes con EM con dificultad en la marcha y EDSS comprendido entre 4 y 7) que sólo es efectivo en un tercio de los pacientes de EM^{125,126}.

En cuanto a las características de la población incluida en el estudio, se trataba mayoritariamente de mujeres, con una mediana de edad de 44 años, con una mediana de duración de la EM de 14 años. Esto indicaba que la EM había progresado, ya que la mediana de edad de debut de la EM en nuestro medio es de 30 años. Por otra parte, se observó que los pacientes que mantuvieron el tratamiento con fampridina eran más jóvenes (43 años) que los que lo interrumpieron (48 años), aunque estas diferencias no fueron significativas. La duración de la EM y el EDSS basal coincidía con lo publicado en otros estudios de fampridina y real world data¹³².

Una de las primeras conclusiones de este estudio con datos de vida real es que sólo algo más de la mitad de los pacientes tenían datos registrados en su historia clínica del Test de los 25 pies a las dos semanas del inicio de la terapia con fampridina. Considerando que según ficha técnica es preceptivo la realización de este test para valorar la efectividad del tratamiento, en la práctica clínica habitual se observó que, a casi la mitad de los pacientes no se les realizó el test. Sin embargo, se recogían en la historia datos “subjetivos” de mejoría clínica que hacía que el paciente continuara con la terapia, principalmente, mejoría en la espasticidad, disminución de la fatiga y mejoría a nivel cognitivo.

Analizando los datos del T25FW recogidos en historia clínica de los pacientes a las dos semanas del inicio del tratamiento con fampridina, se demostró el beneficio en la capacidad para caminar en el 46% de los pacientes. Estos datos son inferiores a los publicados por el grupo del Hospital Gregorio Marañón de Madrid¹³¹, donde el 73,3% de los pacientes mejoraron a las dos semanas de iniciar la fampridina. El T25FW bajó cuatro segundos a las dos semanas de iniciar la terapia, frente a los 7,5 segundos de disminución en la serie del H. Gregorio Marañón a las dos semanas y 3,8 a los seis meses del inicio de la terapia con fampridina.

El estudio ENABLE¹³⁴ evaluó con datos de vida real el efecto del tratamiento a largo plazo (48 semanas) con fampridina 10 mg/12h en la calidad de vida relacionada con la salud en 901

pacientes con EM. Este estudio multicéntrico analizó el cambio en la componente física del Test SF-36. Los autores concluyeron que fampridina mejoró significativamente la función física y el estado general de salud respecto al nivel basal.

En cuanto a la seguridad de fampridina según datos de vida real, se puede concluir que es un fármaco bien tolerado ya que no se registró en ninguna historia clínica efectos adversos atribuidos a fampridina. Esto coincide con lo descrito en otros estudios internacionales como el estudio ENABLE¹³⁴ y nacionales como el de Ramió-Torrentà y colaboradores¹³⁵.

La principal limitación del estudio fue sin duda el escaso número de pacientes con registros objetivos del T25FW en la historia clínica. Al tratarse de un estudio retrospectivo con datos de vida real, podemos concluir, que no existió un registro sistemático del T25FW por parte de los neurólogos. Sin embargo, todos los pacientes que mantuvieron el tratamiento con fampridina reportaron mejoría en su espasticidad, lo que contribuyó a una clara mejoría en su calidad de vida.

Varios estudios locales^{136,137} y experiencias con datos de vida real, presentados en el prestigioso congreso mundial de EM ACTRIMS-ECTRIMS de 2014, confirmaron la mejora en la marcha (capacidad y velocidad), espasticidad, fatiga y calidad de vida en los pacientes respondedores a fampridina, así como el perfil de seguridad favorable a este fármaco.

Se puede concluir que el uso de fampridina permitió a casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio mejorar su capacidad de la marcha y disminuir la espasticidad, con un perfil de efectos adversos muy favorable. El coste anual del tratamiento con fampridina fue 2.442 € por paciente. En nuestra opinión, fue una opción costo-efectiva que sin duda contribuyó a mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM en el Área de Gestión Integrada de Guadalajara.

5.4 ANÁLISIS GLOBAL DE COSTES CON DATOS DE VIDA REAL.

Se ha calculado el coste total de la EM en el AGI de Guadalajara por año de estudio (2012-2016) considerando los costes directos (FME, tratamiento de los brotes, pruebas de imagen, analíticas, consultas, visitas a urgencias...) y los costes indirectos (Incapacidad Temporal e Incapacidad Permanente). En todos los casos, se ha estratificado a los pacientes según grado de discapacidad de la escala EDSS.

En la siguiente tabla resumen, se muestra el número de pacientes incluidos en el estudio según año y grado de discapacidad (EDSS). Durante todo el periodo de estudio, se observa que la mayor parte de los pacientes (77%) presentaron un grado de discapacidad leve (EDSS:0-3,5).

Tabla 40. Número de pacientes incluidos en el estudio según EDSS.

EDSS	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 3,5	115	126	128	133	136
4-6,5	24	31	33	37	38
>6,5	7	7	5	3	5
TOTAL	146	164	166	173	179

5.4.1 Coste anual fármacos modificadores de la enfermedad según grado de discapacidad.

Se calculó el **coste anual de los FME según grado de discapacidad (EDSS)**. El resultado se presenta en la tabla 41. El 72,5% del coste de los FME fue destinado para los pacientes con discapacidad leve (EDSS: 0-3,5). El 23,4% del coste de los FME fue para los pacientes con discapacidad moderada (EDSS: 4-6,5) y sólo el 4,1% del coste de los FME fue para pacientes con discapacidad grave (EDSS>7). Esto se explica porque el 77% de los pacientes tenían discapacidad leve, y por tanto el mayor coste se produjo en este grupo de pacientes.

Tabla 41. Evolución anual del consumo de FME en el AGI de Guadalajara.

EDSS	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016
0 - 3,5	1.136.739 €	1.230.622 €	1.294.792 €	1.336.668 €	1.498.215 €
4-6,5	294.102 €	347.586 €	429.271 €	494.436 €	530.852 €
> 7	92.280 €	86.859 €	51.599 €	44.641 €	94.479 €
TOTAL	1.523.121 €	1.665.067 €	1.775.662 €	1.875.745 €	2.123.546 €

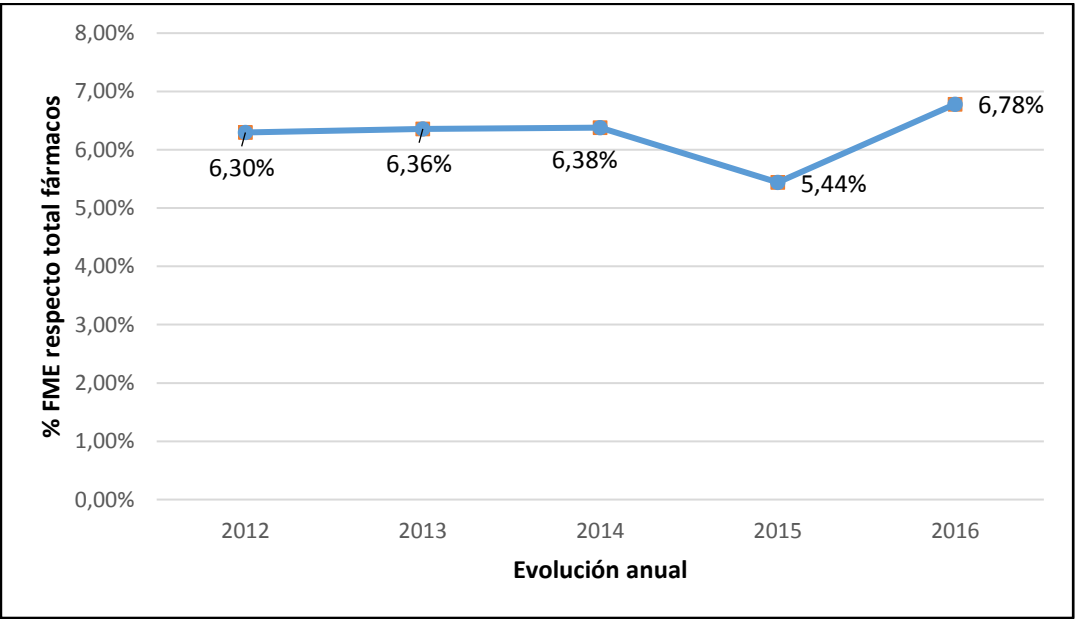
FME: fármacos modificadores de la enfermedad: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato, teriflunomida, natalizumab y fingolimod

Para dimensionar el impacto del coste de los tratamientos con FME para la EM en el presupuesto global de medicamentos del AGI de Guadalajara, se compararon ambos costes. La tabla 42 muestra que el gasto en FME supuso el 6,30%, 6,32%, 6,38%, 5,44% y 6,78% respecto al gasto global en medicamentos durante los años 2012 al 2016 en todo el AGI de Guadalajara. El gráfico 15 muestra la evolución del gasto en FME respecto al total de fármacos en el AGI de Guadalajara.

Tabla 42. Comparación del gasto anual en FME frente al gasto total en medicamentos en el AGI de Guadalajara

Gasto	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016
FME	1.523.121 €	1.665.067 €	1.775.662 €	1.875.745 €	2.123.546 €
Total Fármacos	24.193.734 €	26.189.546 €	27.825.789 €	34.481.460 €	31.312.358 €
% FME vs total fármacos	6,30 %	6,32 %	6,38 %	5,44 %	6,78 %

Gráfico 15. Evolución anual del gasto en FME respecto al total de fármacos AGI de Guadalajara



FME: fármacos modificadores de la enfermedad: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato, teriflunomida, natalizumab y fingolimod.

Se calculó el **coste del seguimiento de los pacientes con EM** del AGI de Guadalajara durante el periodo del estudio. Para ello, se utilizaron los datos del apartado 5.1.2. Se incluyeron las consultas de Neurología, las pruebas de imagen (RMN) y las pruebas analíticas para cada fármaco y para cada paciente. El resultado se presenta en la tabla 43.

Tabla 43. Coste del seguimiento de los pacientes de EM.

EDSS	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016
0 - 3,5	85.205 €	83.344 €	87.011 €	96.944 €	107.999 €
4-6,5	34.654 €	35.675 €	40.714 €	49.389 €	58.872 €
>6,5	11.075 €	10.646 €	6.517 €	6.448 €	17.193 €
TOTAL	130.934 €	129.666 €	134.242 €	152.780 €	184.065 €

Para el **cálculo del coste de los brotes de EM**, se consideraron los datos obtenidos en el apartado 5.2. Se realizó el cálculo en base a los datos reales de los brotes que presentaron los pacientes incluidos en el estudio, y del tratamiento oral o intravenoso que recibieron. En la tabla 44 se muestra el coste anual de los brotes de EM según el grado de discapacidad de los pacientes (EDSS). Comparado con el coste de los FME, el coste del tratamiento de los brotes es mínimo. Se observa una disminución a lo largo del periodo de estudio (excepto el año 2014 donde se produjo un aumento considerable). Esta disminución se puede explicar por el incremento en el uso de la FM de MP oral para el tratamiento de los brotes de EM, tal y como se expuso en el apartado 5.2.

Tabla 44: Coste anual de los brotes de EM según EDSS.

EDSS	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 3,5	13.524 €	9.483 €	16.391 €	11.400 €	11.324 €
4-6,5	4.330 €	1.663 €	9.402 €	1.926 €	2.011 €
>6,5	939 €	332 €	184 €	184 €	28 €
TOTAL	18.792 €	11.478 €	25.977 €	13.511 €	13.363 €

En la tabla 45 se muestran los costes indirectos de la EM en nuestro estudio. Se han incluido los **costes de la Incapacidad Temporal (IT) y de la Incapacidad Permanente (IP)** calculados en el apartado 5.1.3.

Tabla 45: Coste anual Incapacidad Temporal e Incapacidad Permanente según EDSS.

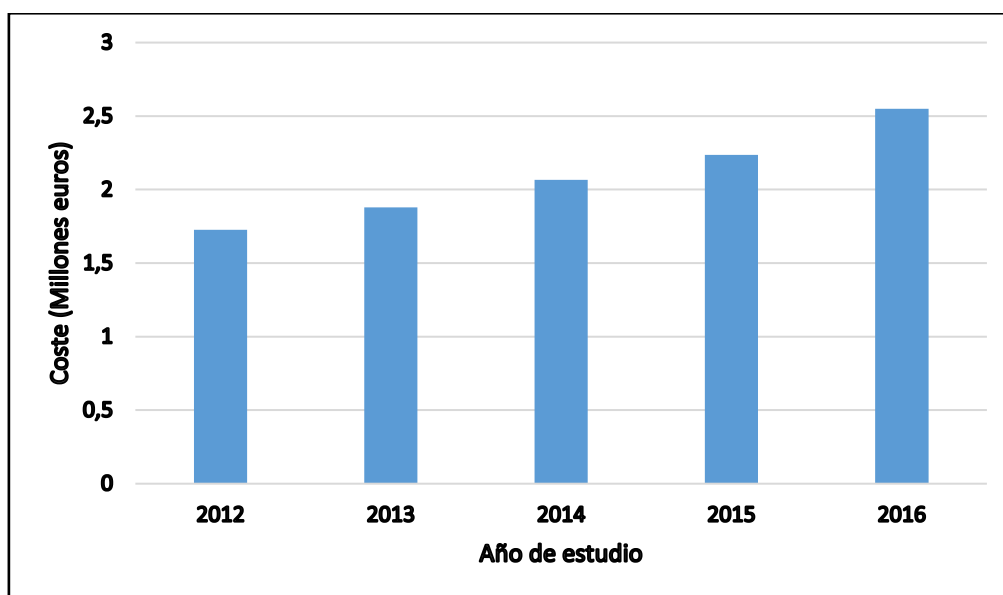
EDSS	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 3,5	53.528 €	72.939 €	107.688 €	129.445 €	111.813 €
4-6,5	-	-	22.777 €	65.335 €	117.104 €
>6,5	-	-	-	-	-
TOTAL	53.528 €	72.939 €	130.465 €	194.780 €	228.917 €

Para completar el estudio, se calculó el **coste global de la EM** considerando todas las variables anteriormente descritas: coste de los FME, coste de seguimiento de la enfermedad (consultas médicas, analíticas, pruebas de imagen), coste de los brotes, coste de la IP+IT. En todos los casos, se estratificaron los pacientes según grado de discapacidad de la escala EDSS. Se incluyen los resultados en la tabla 46 y en la figura 16.

Tabla 46: Coste global de la EM en el AGI de Guadalajara según EDSS y año.

EDSS	2012	2013	2014	2015	2016
0 - 3,5	1.288.995 €	1.396.389 €	1.505.883 €	1.574.458 €	1.729.351 €
4-6,5	333.086 €	384.924 €	502.164 €	611.085 €	708.839 €
>6,5	104.294 €	97.837 €	58.300 €	51.273 €	111.700 €
TOTAL	1.726.374 €	1.879.150 €	2.066.347 €	2.236.816 €	2.549.891 €

Figura 16. Coste global de la EM en el AGI de Guadalajara



5.4.2 Coste anual por paciente y EDSS

Por último, y para finalizar el estudio de costes, se analizó **la evolución anual del coste por paciente**. En la tabla 47 se muestra el coste anual en FME por paciente según EDSS.

Tabla 47. Evolución anual del coste de FME por paciente.

EDSS	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016	Coste medio
0 - 3,5	9.885 €	9.767 €	10.116 €	10.050 €	11.016 €	10.167 €
4-6,5	12.254 €	11.212 €	13.008 €	13.363 €	13.970 €	12.762 €
>6,5	13.183 €	12.408 €	10.320 €	14.880 €	18.896 €	13.937 €
Coste medio	10.432 €	10.153 €	10.697 €	10.842 €	11.863 €	

Se calculó la evolución del coste anual del seguimiento por paciente como siempre, estratificado por EDSS. Se muestra en la tabla 48. Se observa que el coste anual de seguimiento de los pacientes con EM supone una mínima parte del coste global del tratamiento de la enfermedad.

Tabla 48. Evolución anual del coste del seguimiento por paciente.

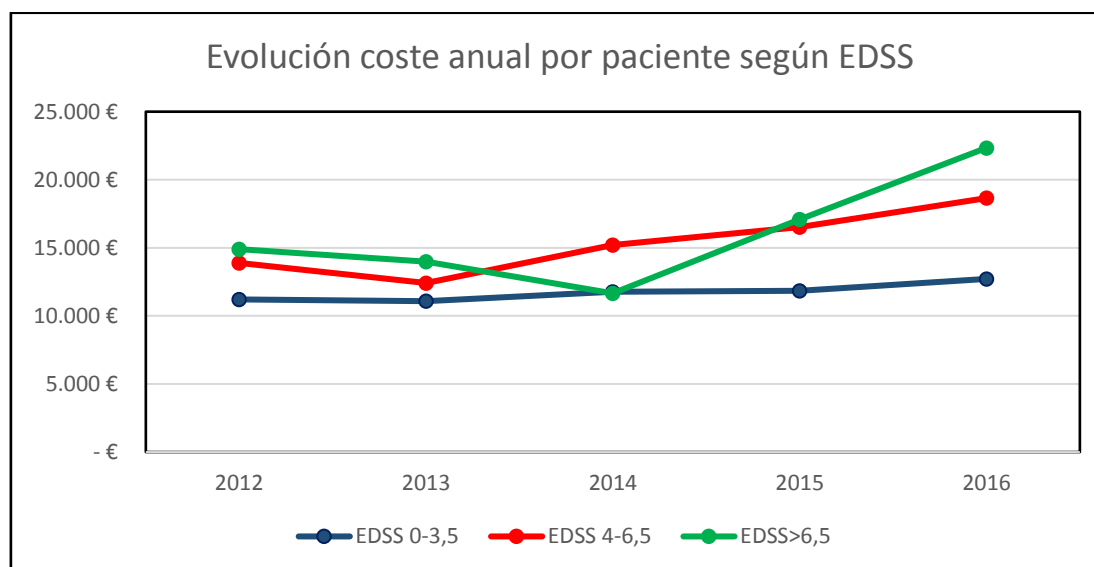
EDSS	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016	Coste medio
0 - 3,5	741 €	661 €	680 €	729 €	794 €	721 €
4-6,5	1.444 €	1.151 €	1.234 €	1.335 €	1.549 €	1.343 €
>6,5	1.582 €	1.521 €	1.303 €	2.149 €	3.439 €	1.999 €
Coste medio	897 €	791 €	809 €	883 €	1.028 €	

En último lugar, y considerando todos los costes (FME, seguimiento, brotes, IP+IT), se calculó el coste global de la EM por paciente y estratificando por EDSS. Los resultados se muestran en la tabla 49 y en la figura 17.

Tabla 49. Evolución anual del coste global de la EM por paciente (AGI de Guadalajara)

EDSS	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016	Coste medio
0 - 3,5	11.209 €	11.082 €	11.765 €	11.838 €	12.716 €	11.722 €
4-6,5	13.879 €	12.417 €	15.217 €	16.516 €	18.654 €	15.336 €
>6,5	14.899 €	13.977 €	11.660 €	17.091 €	22.340 €	15.993 €
Coste medio	11.824 €	11.458 €	12.448 €	12.930 €	14.245 €	

Figura 17. Coste anual por paciente con EM en el AGI de Guadalajara



5.4.3. Discusión.

Tras realizar el estudio, ha quedado patente que el número de pacientes de EM en tratamiento con FME en el AGI de Guadalajara ha aumentado a lo largo del periodo de estudio, pasando de 146 pacientes en 2012 a 179 pacientes en 2016. Esto coincide con la tendencia encontrada en otros estudios a nivel europeo¹³⁸ y en Canadá¹³.

También ha aumentado el gasto en FME pasando de 1,5 millones de euros en 2012 a 2,1 millones de euros en 2016. Sin embargo, el gasto en FME respecto al presupuesto global de medicamentos en el AGI de Guadalajara ha aumentado sólo ligeramente, pasando del 6,3% en 2012 al 6,8% en 2016.

En nuestro estudio, el factor que más contribuyó al coste global de la EM fueron los FME. Esto se puede explicar porque el 77% de los pacientes del estudio tenían EMRR y un grado de discapacidad leve (EDSS: 0-3,5) y todos ellos estaban en tratamiento con FME. En cuanto a los costes indirectos por Incapacidad Temporal e Incapacidad Permanente, aumentaron a lo largo del periodo de estudio, pasando de 53.528 € en 2012 a 228.917 € en 2016.

El coste global de la EM en el AGI de Guadalajara aumenta durante el periodo de estudio pasando de 1,7 millones de euros en 2012 (146 pacientes) a 2,5 millones de euros en 2016 (179 pacientes).

El coste anual por paciente y EDSS obtenido en nuestro estudio, es muy inferior al publicado en 2017 en España⁷⁹. La explicación que justifica esta diferencia puede ser que en nuestro estudio no se han considerado el coste de los cuidados informales, que es muy importante a medida que aumenta el grado de discapacidad.

5.5 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE.

5.5.1 Encuesta de calidad de vida de pacientes con Esclerosis Múltiple.

Se realizó la encuesta descrita en el anexo 9 a un total de 133 pacientes. Más del 74% eran mujeres con una edad media de 45 años y duración media de la EM de 11 años. En cuanto al grado de discapacidad, el 76% de los pacientes tenían una discapacidad leve, el 22% moderada y sólo el 2% una discapacidad severa. En la tabla 50, se describen las características de los pacientes incluidos en la encuesta y en la tabla 51 los FME utilizados por los pacientes.

Tabla 50. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes.

Pacientes	133
Mujeres	98 (74%)
Hombres	35 (26%)
Mediana edad años (RIQ)	44 (36-53)
Pacientes < 63 años	124 (93%)
Subtipo EM,	
- EMRR	116 (87%)
- EMSP	15 (11%)
- EMPP	2 (2%)
Grado de discapacidad:	
- Leve (EDSS 0-3,5)	101 (76%)
- Moderado (EDSS 4-6,5)	30 (22%)
- Severo (EDSS >7)	2 (2%)
Mediana EDSS (RIQ)	2 (1-3)
Duración de la EM, mediana años (RIQ)	10 (6-14)
Nivel educativo de los pacientes:	
- Sin estudios	2 (2%)
- Estudios primarios	24 (18%)
- Estudios secundarios o Formación Profesional	64 (48%)
- Estudios Universitarios	43 (32%)
Convivencia de los pacientes en el hogar:	
- Vive sólo/a	9 (6%)
- Vive con esposo/a y/o hijos	101 (76%)
- Vive con sus padres	21 (16%)
- Vive con otros familiares	2 (2%)

Los datos incluyen mediana (**RIQ**: rango intercuartílico) o n (%); **EM**: Esclerosis Múltiple; **EMRR**: Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente; **EMSP**: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; **EMPP**: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; **EDSS**: Escala de discapacidad Expandida

Tabla 51. FME utilizados por los pacientes.

Fármaco	n	%
IFN	62	47
Acetato de glatirámico	27	20
Fingolimod	13	10
Dimetilfumarato	13	10
Natalizumab	14	10
Teriflunomida	4	3

IFN: incluye IFN FN β -1b, IFN β -1a IM e IFN β -1a SC (22 y 44 mcg)

En la encuesta, se preguntó a los pacientes por su **situación laboral antes y después del diagnóstico de EM** (tabla 52). **Más de la mitad de los pacientes encuestados habían cambiado su situación laboral desde el diagnóstico de su EM** (79 pacientes, 60% del total).

Este cambio en la situación laboral de los pacientes tras el diagnóstico de la EM se analizó estadísticamente utilizando la prueba de Chi-Cuadrado y se obtuvo significancia estadística ($p < 0,001$). La mayoría de los pacientes refirieron que el cambio en su situación laboral era debido a la EM (55 pacientes, 70% de los pacientes que habían cambiado su situación laboral). En cuanto a la invalidez, 43 pacientes tenían reconocido un grado de invalidez tras el diagnóstico de la EM (32% del total de pacientes encuestados).

Tabla 52. Situación laboral de los pacientes antes y después del diagnóstico de EM

	Situación laboral antes del diagnóstico de EM (n=133)	Situación laboral después del diagnóstico de EM (n=133)	p*
Autónomo n (%)	15 (11%)	7 (5%)	P<0,001
Asalariado tiempo completo n (%)	69 (52%)	44 (33%)	
Asalariado tiempo parcial n (%)	9 (7%)	7 (5%)	
Estudiante n (%)	15 (11%)	3 (2%)	
Desempleado n (%)	9 (7%)	18 (13%)	
Ama de casa n (%)	15 (11%)	10 (8%)	
Jubilado n (%)	1 (1%)	1 (1%)	
Invalidez laboral n (%)	-	43 (32%)	

*calculado según Test de Chi-Cuadrado

También se preguntó a los pacientes sobre su **situación económica antes y después del diagnóstico de EM** (tabla 53). De igual modo, se calculó la significancia estadística del cambio en la situación económica de los pacientes tras el diagnóstico de la enfermedad utilizando una prueba de Chi-Cuadrado. El resultado fue estadísticamente significativo ($p < 0,001$). Destaca la aparición de un 32% de pacientes con pensiones por invalidez tras el diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 53. Situación económica de los pacientes antes y después del diagnóstico de EM

	Situación económica antes del diagnóstico de EM (n=133)	Situación económica después del diagnóstico de EM (n=133)	p*
Percibe un salario n (%)	92 (69%)	58 (44%)	P<0,001
Pensión por jubilación n (%)	3 (2%)	4 (3%)	
Pensión de invalidez n (%)	-	43 (32%)	
Subsidio de desempleo n (%)	2 (2%)	6 (4%)	
Sin ingresos n (%)	36 (27%)	22 (17%)	

*calculado según Test de Chi-Cuadrado

Se analizó el **cambio en la situación laboral de los pacientes según el grado de discapacidad** (EDSS). Los resultados se recogen en la tabla 54. Se observó que en el grupo de 101 pacientes con discapacidad leve (EDSS 0-3,5), 53 de ellos (53%) cambiaron su situación laboral. El 57% de los pacientes con EDSS leve que cambiaron su situación laboral, atribuyeron este cambio a la aparición de la enfermedad y un 20% de los pacientes con EDSS leve tenían ya reconocido un grado de invalidez. Si analizamos los pacientes con EDSS moderado, 80% de ellos habían sufrido un cambio en su situación laboral y el 96% de ellos atribuían este cambio a la EM. El 70% de los pacientes con EDSS moderado tenían invalidez. Sólo hubo dos pacientes con discapacidad severa (EDSS>6,5), y ambos habían cambiado su situación laboral debido a la EM y tenían reconocida la invalidez.

Tabla 54. Análisis de pacientes que cambian su situación laboral según EDSS.

	EDSS			p*
	0-3,5	4-6,5	>6,5	
Pacientes según EDSS	101 (76%)	30 (22%)	2 (2%)	-
Pacientes que cambian situación laboral	53 (53%)	24 (80%)	2 (100%)	0,1057
Pacientes que atribuyen el cambio a la EM	30 (30%)	23 (77%)	2 (100%)	<0,001
Pacientes con invalidez	20 (20%)	21 (70%)	2 (100%)	<0,001

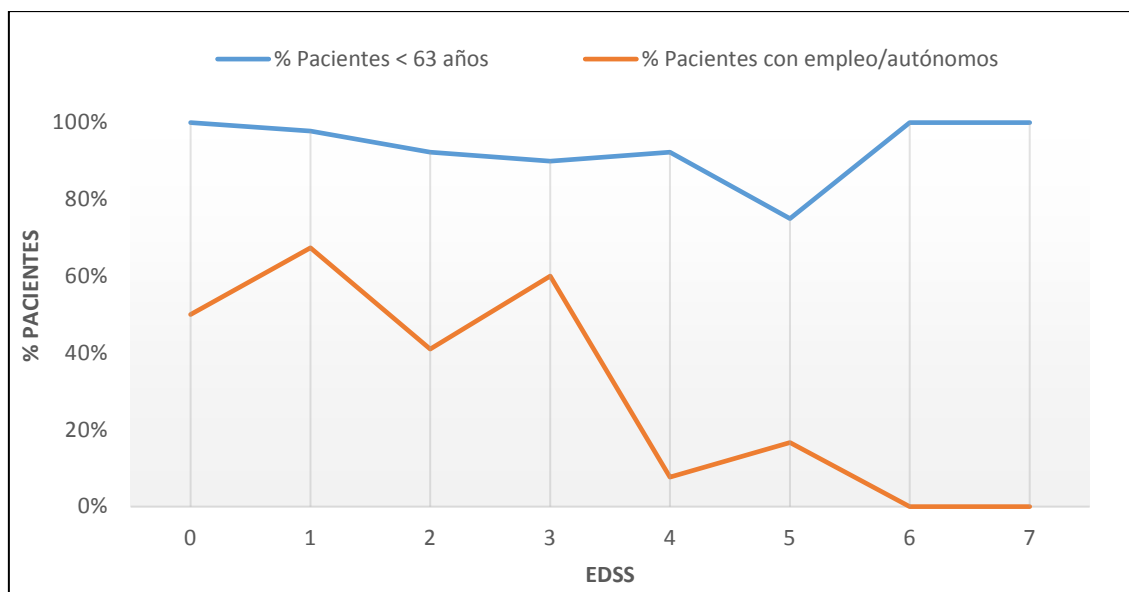
EDSS: Escala de discapacidad Expandida; * Calculada según Test Chi-Cuadrado

La conclusión de este análisis es que a medida que la discapacidad aumenta, el porcentaje de pacientes que cambian su situación laboral se incrementa (80% para EDSS moderado y 100% para EDSS severo).

El análisis estadístico con el Test de Chi-Cuadrado obtuvo significancia ($p<0,001$) respecto al EDSS (leve, moderado, severo) y cambio de situación laboral debido a la EM. De igual modo, se obtuvo significancia estadística ($p<0,001$) respecto al EDSS y la invalidez.

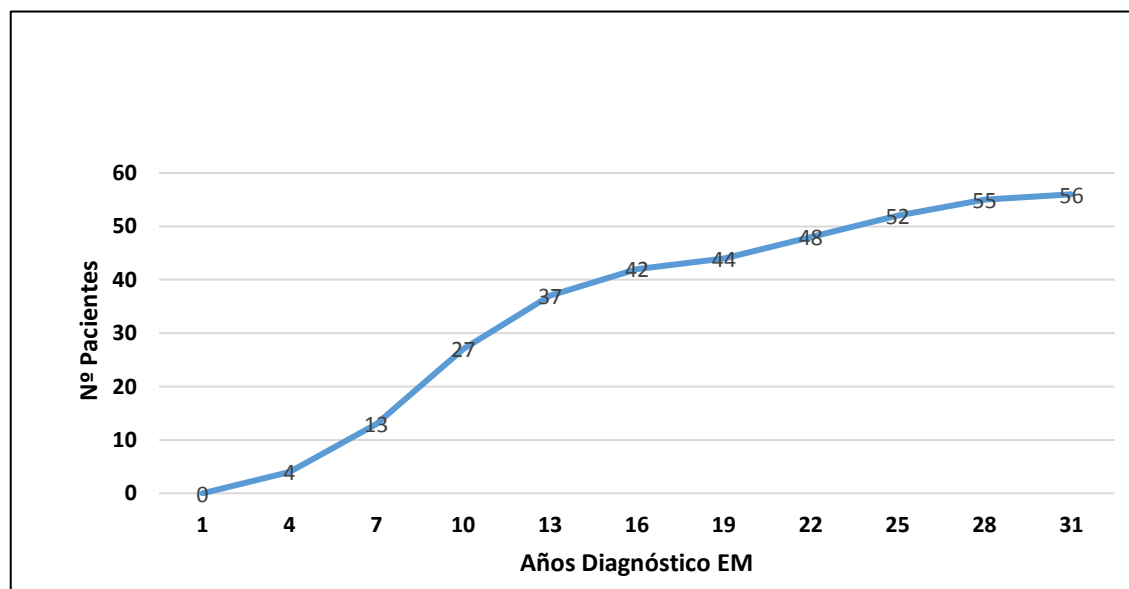
En la figura 18 se muestra cómo el empleo disminuyó rápidamente con el avance de la enfermedad. Casi todos los pacientes encuestados estaban por debajo de la edad de jubilación (definida como 63 años según datos de la OCDE para España en el año 2016). Sin embargo, se observa que incluso en el subgrupo de pacientes con discapacidad leve (EDSS 0-3,5), sólo el 40-60% de los pacientes tenían un empleo.

Figura 18. Empleo en función del grado de discapacidad (EDSS).



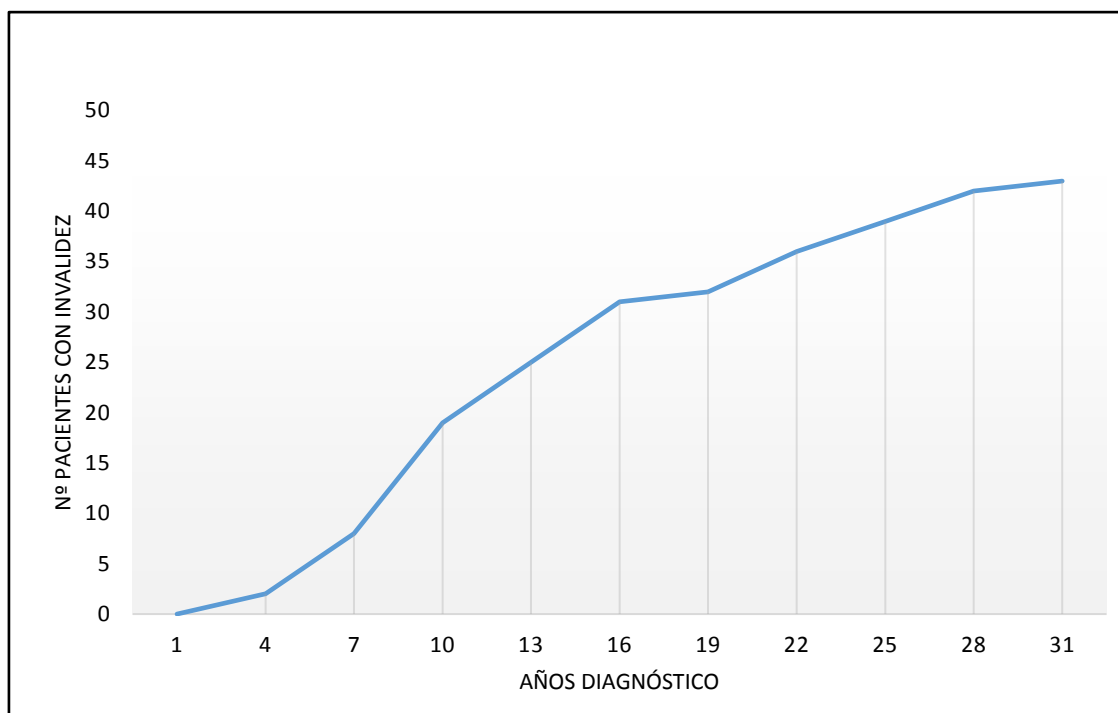
Se analizó el cambio en la situación laboral de los pacientes debido a la EM a lo largo del tiempo. Los datos se muestran en la figura 19. Se puede observar que la tendencia fue casi lineal.

Figura 19. Evolución de pacientes EM que cambian situación laboral.



También se estudió la relación entre los pacientes con invalidez y los años de diagnóstico de la enfermedad mediante un gráfico acumulativo (figura 20). Se observó que la evolución fue exponencial hasta los 16 años tras el diagnóstico de la EM.

Figura 20. Número de pacientes con invalidez versus años de diagnóstico EM



Respecto a las **adaptaciones realizadas en el hogar por la EM**, tan sólo 19 (14%) de los 133 pacientes habían tenido que adaptar el aseo y/o ensanchar puertas. Al analizar las adaptaciones realizadas según el grado de discapacidad, se vió que en los pacientes con EDSS leve la gran mayoría no habían tenido que realizar ninguna. Sin embargo, en el grupo de pacientes con EDSS moderado, el 20% habían tenido que adaptar el aseo y el 17% habían tenido que hacer rampas, ensanchar las puertas y adaptar el aseo. En el grupo de pacientes con EDSS severo, un paciente había adaptado el aseo y el otro tuvo que realizar una adaptación total de su hogar (aseo, puertas, rampas).

En cuanto a la **movilidad de los pacientes, se analizó según el grado de discapacidad** (tabla 55). Se observó que el 88% de los pacientes con discapacidad leve (EDSS 0-3,5) no precisaban ninguna ayuda para su movilidad. Sin embargo, en el grupo de pacientes con EDSS moderado, el 40% precisaban muletas y un 20% silla de ruedas. De los dos pacientes con EDSS severo, uno precisaba muletas y el otro paciente, silla de ruedas.

Tabla 55. Movilidad de los pacientes con EM encuestados según discapacidad (EDSS).

Tipo de ayuda	EDSS			EDSS		
	0-3,5	4-6,5	>6,5	0-3,5	4-6,5	>6,5
	Número de pacientes			% sobre pacientes de su mismo grupo		
Nada	89	8	0	88%	27%	-
Muletas	10	12	1	10%	40%	50%
Silla de ruedas	1	6	1	1%	20%	50%
Prótesis	0	1	0	-	3%	-
Muletas (solo si brote)	1	1	0	1%	3%	-
Prótesis y/o muletas	0	1	0	-	3%	-
Muletas y/o bastón	0	1	0	-	3%	-

Se analizó la asistencia médica recibida por los pacientes de EM en el último año (tabla 56). Los especialistas médicos más consultados por los pacientes de EM fueron sin duda los neurólogos. El resto de especialistas consultados por orden de frecuentación fueron: urólogos (26%), oftalmólogos (15%), traumatólogos (14%) y reumatólogos (12%).

La tabla 56 muestra la asistencia médica recibida por los pacientes de EM en el último año.

Tabla 56. Asistencia médica durante el último año.

	Media (DS)	% Pacientes >0
Nº Consultas MAP relacionadas con EM	1,58 (6,35)	23%
Nº Visitas a Urgencias	0,38 (0,98)	22%
Nº Visitas al Neurólogo	3,29 (3,14)	98%
Nº Desplazamientos en ambulancia	0,08 (0,55)	5%
Nº Visitas a otros especialistas	1,03 (1,83)	45%

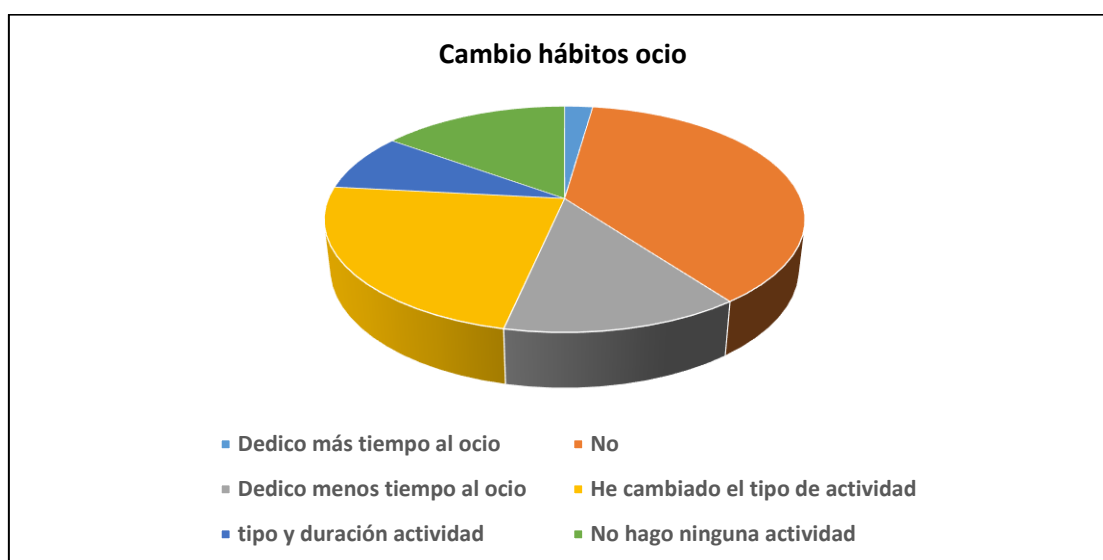
MAP: Médico de Atención Primaria; DS: desviación estándar;

Se analizaron todas las variables incluidas en esta tabla según el grado de discapacidad. Los resultados mostraron que la inmensa mayoría de los pacientes consultaban al neurólogo (independientemente de su grado de discapacidad). Con respecto al resto de especialistas médicos, la tasa de frecuentación fue: 42% (pacientes con EDSS leve), 53% (pacientes con EDSS

moderado) y 100% (pacientes con EDSS grave). Del resto de especialistas médicos consultados por los pacientes de EM, los más visitados fueron: 26% urólogos, 14% traumatólogos y 14% reumatólogos.

En la última parte de la encuesta, se preguntaba sobre **cambios en los hábitos de ocio provocados por la EM** (figura 21). El 60% de los pacientes habían cambiado sus hábitos de ocio debido a la enfermedad (cambio de actividades, menos tiempo y duración de las actividades), llegando a desaparecer por completo las actividades de ocio en el 15% de los pacientes por culpa de la enfermedad. Se analizó la mediana de días de ocio perdidos por la EM en el último año según el grado de discapacidad (EDSS). Los datos se muestran en la figura 21.

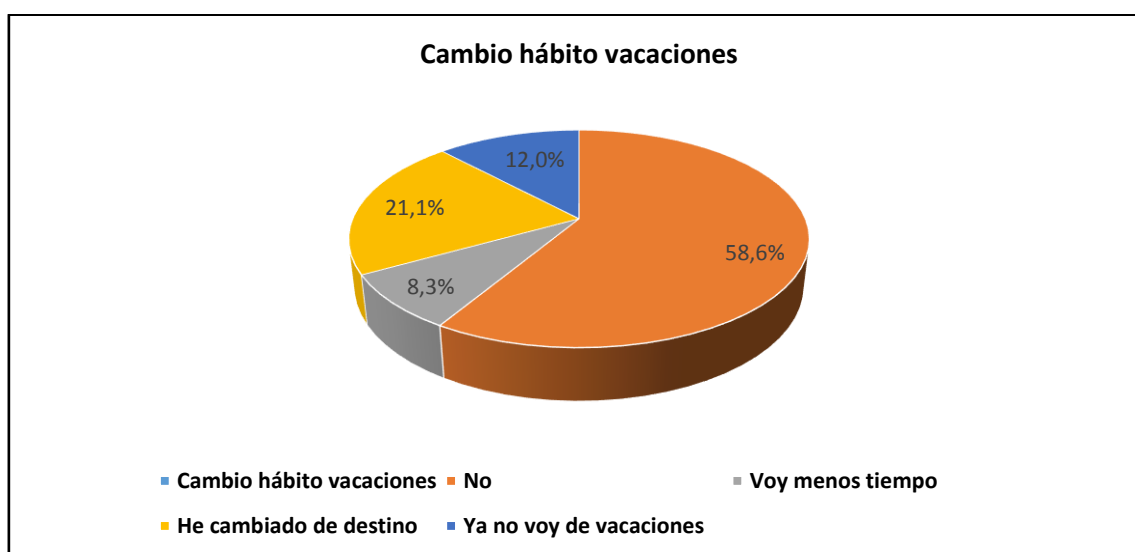
Figura 21. Cambio en los hábitos de ocio en pacientes con EM.



Se puede observar que los pacientes con discapacidad leve perdían 2 días (RIQ: 0-52), los pacientes con discapacidad moderada perdían 80 días (RIQ: 4-320) y los dos únicos pacientes de la muestra con discapacidad severa, refirieron 302 días de ocio perdidos en el último año (RIQ: 271-334).

En cuanto a los **hábitos de vacaciones**, la encuesta desveló que el 59% no habían cambiado su hábito de vacaciones, aunque un 12% reconocían que ya no se marchaban de vacaciones y el 21% habían cambiado el destino como consecuencia de su enfermedad. Estos resultados se presentan en la figura 22.

Figura 22. Cambio en el hábito de vacaciones en los pacientes de EM.



5.5.2 Discusión.

Los resultados obtenidos en este estudio, se compararon con los publicados por la Dra. Oreja-Guevara⁷⁹ en 2017, correspondientes a la muestra de población española que se incluyó en la gran encuesta europea sobre EM liderada por la Dra. Kobelt⁸⁰.

La muestra de población con EM incluida en el estudio español, consistía en 462 pacientes con una mediana de edad de 42 años, 67% mujeres y el 89% vivía con su familia. En cuanto al grado de formación académica, el 52% tenían estudios universitarios, 41% formación secundaria y el 7% formación primaria. La mayor parte de los pacientes provenían de Madrid capital.

En la encuesta de Guadalajara, las características de los pacientes fueron similares: la mediana de edad de 44 años, el 73% fueron mujeres y el 93% vivían con familiares. En cuanto a la formación académica, en Guadalajara había menos pacientes con estudios universitarios (34% vs 52%), más pacientes con formación primaria (18% vs 7%) y similar proporción de pacientes con estudios secundarios (47% vs 41%). Esto se podría explicar porque en la encuesta española la mayor parte de los pacientes correspondían a una población eminentemente urbana con un mayor nivel de estudios.

En la encuesta española⁷⁹ el 96% de los pacientes estaban por debajo de la edad de jubilación efectiva (definida como 63 años en España según datos publicados¹³⁹ por la OCDE en 2016). En el estudio de Guadalajara, el 94% (120) de los pacientes tenían menos de 63 años, muy

semejante a la muestra de pacientes publicados en el estudio español. Ambos estudios reportaron que a medida que la discapacidad aumenta, el empleo disminuía drásticamente como puede observarse en la figura 18.

En cuanto al subtipo de EM, la encuesta española tenía un 73% de pacientes con EMRR, 15% con EMSP y un 7% con EMPP. La muestra de Guadalajara tenía mayor proporción de pacientes con EMRR (87%), menor de EMPP (1%) y similar porcentaje de pacientes con EMSP (15%). Hay que resaltar que los datos de la encuesta española fueron descritos directamente por los pacientes. Sin embargo, en la muestra de Guadalajara, el subtipo de EM se obtuvo de la historia clínica electrónica.

En cuanto al uso de FME, en la encuesta española, el 78% de los pacientes estaban en tratamiento con FME. En Guadalajara, el 100% de los pacientes estaban siendo tratados con FME (esto se explica porque la encuesta se realizó en el Servicio de Farmacia, a todos los pacientes que acudían a recoger su tratamiento).

En cuanto al grado de invalidez en los pacientes con EM, en el estudio español⁷⁹ el 10% de los pacientes con un EDSS leve (0-3) tenían invalidez. En la muestra de Guadalajara se replicó esta situación: el 11% de los pacientes con EDSS leve tenían reconocida una invalidez. Estos resultados coinciden con los publicados en un estudio alemán sobre factores asociados al empleo y la EM¹⁴⁰.

La última parte de nuestra encuesta (anexo 9) mostró la pérdida de días de ocio en los pacientes con EM (muy acusada cuanto mayor es el grado de discapacidad) y el cambio en el hábito de vacaciones. Estos aspectos no se analizaron en el gran estudio europeo sobre EM⁶⁵ del año 2006 ni en la actualización del 2017^{71,80}. Sin embargo, se incluyeron en la encuesta de Guadalajara porque se consideraron relevantes a la hora de analizar el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

La principal conclusión de esta encuesta realizada en el AGI de Guadalajara es que mostró una gran similitud con los datos publicados en población española en cuanto a características clínicas y demográficas de los pacientes de EM, así como corroboró los datos sobre empleo y grado de severidad de la enfermedad e invalidez y EDSS.

5.5.2 Encuesta de calidad de vida de cuidadores de pacientes con Esclerosis Múltiple.

Se realizó una encuesta a los cuidadores de los pacientes de EM que acudían a recoger la medicación a la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia. La encuesta está recogida en el anexo 10. Todos los cuidadores firmaron el correspondiente consentimiento informado (anexo 8). En la tabla 57 se incluyen los datos generales de los cuidadores que realizaron la encuesta:

Tabla 57. Datos generales Encuesta Cuidadores.

Cuidadores de pacientes con EM	18
Mujeres	10 (56%)
Hombres	8 (44%)
Mediana años diagnóstico (IQR)	15 (8,5-20,5)
Subtipo de EM de los pacientes:	
- EMRR	9 (50%)
- EMSP	8 (44%)
- EMPP	1 (6%)
EDSS:	
- Leve: EDSS 0-3,5	5 (28%)
- Moderado: EDSS 4-6,5	11 (61%)
- Severo: EDSS>7	2 (11%)
Parentesco con el paciente de EM:	
- Pareja	12 (67%)
- Padre/madre	3 (17%)
- Hermano	2 (11%)
- Otros	1 (6%)
Situación laboral del cuidador:	
- Autónomo	3 (17%)
- Asalariado a tiempo parcial	1 (6%)
- Asalariado a tiempo completo	9 (50%)
- Desempleado	1 (6%)
- Ama de casa	2 (11%)
- Jubilado/a	2 (11%)
Convivencia del cuidador con el paciente:	
- Convive con el paciente	17 (94%)
- No convive con el paciente	1 (6%)

Se preguntó a los cuidadores si tenían alguna ayuda (servicios sociales, ayuntamiento, asociación...) para afrontar la carga que supone atender a un paciente con EM. El 67% de los cuidadores contestaron que no tenían ninguna ayuda, el 17% que recibían ayuda de otros familiares y el 17% que recibían ayuda de otros cuidadores.

En cuanto al grado de independencia de los pacientes en relación con las actividades de la vida diaria, el 33% de los pacientes eran capaces de valerse por sí mismos y sólo precisaban la supervisión del cuidador. El 28% necesitaban ayuda para realizar la compra y preparar la comida y el 39% de los pacientes necesitaban ayuda para realizar el aseo personal, vestirse y alimentarse.

El 78% de los cuidadores no habían cambiado su situación laboral por el hecho de tener que atender al paciente de EM, aunque un 22% sí había variado su situación laboral.

Se preguntó por el número de años que llevaban cuidando al paciente de EM, el número de horas diurnas y nocturnas que dedicaban al cuidado y el número de días de vacaciones perdidos como consecuencia de su labor de cuidador de un paciente de EM. Todos estos datos se detallan a continuación en la tabla 58.

Tabla 58. Tiempo dedicado al cuidado del paciente de EM.

	Media (DS)	Mediana (RIC)
Años cuidando al paciente de EM	10,5 (7,4)	10 (4-14,8)
Horas dedicadas al cuidado (periodo diurno)	6,6 (5)	6,5 (2,2-11,5)
Horas dedicadas al cuidado (periodo nocturno)	1,5 (3,8)	0 (0-0,8)
Días de vacaciones perdidos (último año)	140 (167)	47 (1,2-365)

DS: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico

Discusión.

Sólo 18 cuidadores realizaron la encuesta. Este número tan bajo se puede explicar porque la gran mayoría de los pacientes del estudio eran jóvenes con un grado de discapacidad leve, por lo que no tenían necesidad de un cuidador. A pesar de tener un número bajo de encuestas, se ha considerado interesante incluir este análisis en el estudio, porque refleja una realidad de la enfermedad que muchas veces no se analiza en las publicaciones.

Respecto al subtipo de EM, el 50% de los pacientes tenían EMRR, el 44% EMSP y sólo el 6% EMPP. La mayoría de las encuestas las respondieron cuidadores de pacientes con un grado de

discapacidad moderado (61%) o severo (11%). Respecto a la duración de la enfermedad, la mediana de tiempo desde el diagnóstico fue de 12 años (RIC: 8,5-20).

Casi el 70% de los cuidadores eran pareja del paciente de EM y estaban trabajando (72%). La inmensa mayoría convivían con el paciente en el mismo domicilio y no recibían ningún otro tipo de ayudas para afrontar el cuidado del paciente. Esto coincide con los datos publicados en 2107 en España, el cuidado informal de los pacientes con EM se provee fundamentalmente por la familia y se detecta una ausencia de servicios sociales adecuados y suficientes para atender a estos pacientes.

Respecto al tipo de cuidados que precisaban los pacientes de EM, casi un 40% necesitaban ayuda para las actividades básicas de la vida diaria (asearse, vestirse, comer). En torno al 30% sólo precisaban supervisión por parte del cuidador y casi otro 30% necesitaban ayuda para realizar la compra y preparar la comida.

Respecto al número de años que el cuidador había dedicado al paciente de EM, la mediana fueron 10 años (RIC: 4-14,8). Si consideramos que la mediana de años desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 12 años, podemos concluir que los cuidadores de los pacientes llevaban prácticamente todo el tiempo de duración de la enfermedad dedicados al cuidado de sus familiares. Esto coincide con lo que expresan la mayoría de estudios publicados sobre las “cargas” de la EM en los cuidadores^{64,72,79,140,140,141}.

5.5.3 Calidad de vida relacionada con la salud (MSQoL-54).

Se utilizó el cuestionario validado y traducido al español MSQoL-54 de manera prospectiva (marzo-septiembre 2017) con el fin de realizar un análisis más profundo de la calidad de vida de los pacientes incluidos en este estudio. Este cuestionario incluye varias dimensiones. La puntuación total de cada una de las dimensiones tiene un recorrido de 0 a 100, donde un valor más elevado indica mejor calidad de vida relacionada con la salud. Se obtienen dos subtotales, mediante las puntuaciones de cada dimensión, correspondientes a dos escalas: salud mental y física (anexo 12). El farmacéutico pasó el cuestionario MSQoL-54 a todos los pacientes de EM en tratamiento con algún FME. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se recogen la tabla 59.

Tabla 59. Características clínicas de los pacientes encuestados.

Pacientes	122
Mujeres	90 (74%)
Hombres	32 (26%)
Mediana edad años (RIQ)	43,5 (37-52,7)
Subtipo EM:	
- EMRR	113 (93%)
- EMSP	8 (6%)
- EMPP	1 (1%)
Grado de discapacidad:	
- Leve (EDSS 0-3,5)	98 (80%)
- Moderado (EDSS 4-6,5)	23 (19%)
- Severo (EDSS >7)	1 (1%)
Mediana EDSS (RIQ)	2 (1-3)
Duración de la EM, mediana años (RIQ)	8,5 (5-13)
Fármaco modificador de la enfermedad:	
- IFN alfa 1a IM	36 (29%)
- IFN beta 1b SC	5 (4%)
- IFN beta 1a SC	8 (7%)
- acetato de glatirámico	22 (18%)
- fingolimod	7 (6%)
- dimetilfumarato	18 (15%)
- natalizumab	19 (15%)
- teriflunomida	7 (6%)

Los datos incluyen mediana (**RIQ**: rango intercuartílico) o n (%); **EM**: Esclerosis Múltiple; **EMRR**: Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente; **EMSP**: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva; **EMPP**: Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva; **EDSS**: Escala de discapacidad Expandida; IFN: interferón

El objetivo del estudio era analizar la calidad de vida relacionada con la salud en la muestra de pacientes de EM en tratamiento con FME en el AGI de Guadalajara. Para cada paciente se calculó la subescala física (PSC) y mental (MSC).

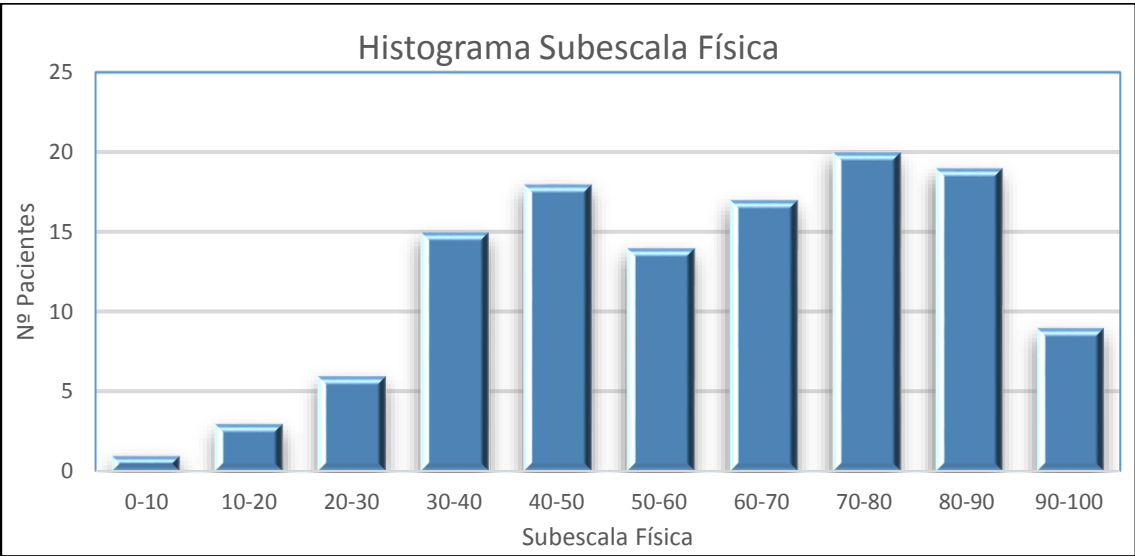
En la tabla 60 se resumen los datos obtenidos en el cuestionario MSQoL-54 para toda la población incluida en el estudio. Se calculó el coeficiente de correlación entre ambas subescalas obteniéndose una buena correlación (0,78).

Tabla 60. Resultados globales del Cuestionario MSQoL-54.

Subescala Física (PSC) mediana (RIQ)	61,7 (43,6-78,9)
Subescala Mental (MSC) mediana (RIQ)	61,3 (42,9-80,5)
Correlación PSC-MSC	0,78

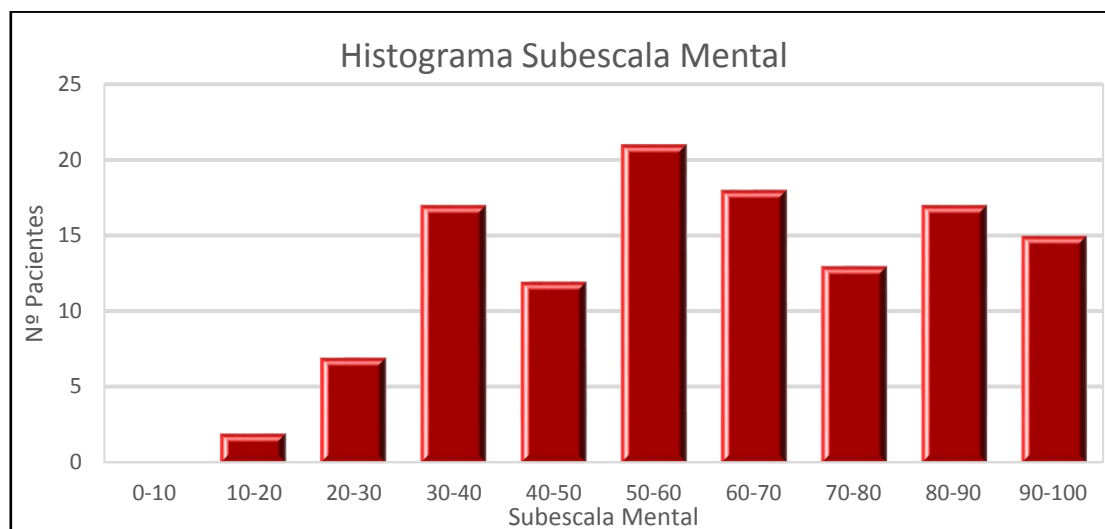
La figura 23 muestra la distribución de pacientes según el análisis de la subescala física del cuestionario MSQoL-54. Se observa que la mayoría de los pacientes se concentran en los valores comprendidos entre 30 y 90, lo que significa una calidad de vida relacionada con la salud a nivel físico comprendida entre el 30% y el 90% (el 100% representa el valor máximo de calidad de vida).

Figura 23. Análisis de la subescala física del MSQoL-54



La figura 24 muestra la distribución de pacientes según el análisis de la subescala mental del cuestionario MSQoL-54. Se observa que la mayoría de los pacientes se concentran en los valores comprendidos entre 30 y 90, de forma muy similar a la figura 23.

Figura 24. Análisis de la subescala mental del MSQoL-54.



Se analizó si había diferencias en la calidad de vida según el grado de discapacidad de los pacientes (tabla 61). En el análisis se excluyó el único paciente con discapacidad severa (EDSS>6,5). Se obtuvieron **diferencias estadísticamente significativas en la subescala física** ($p<0,003$) **y mental** ($p<0,01$) de los pacientes con discapacidad leve (EDSS 0-3,5) y moderada (EDSS 4-6,5). Esto demuestra que a medida que aumenta el grado de discapacidad en los pacientes con EM, empeora la calidad de vida relacionada con la salud, tanto a nivel físico como a nivel mental.

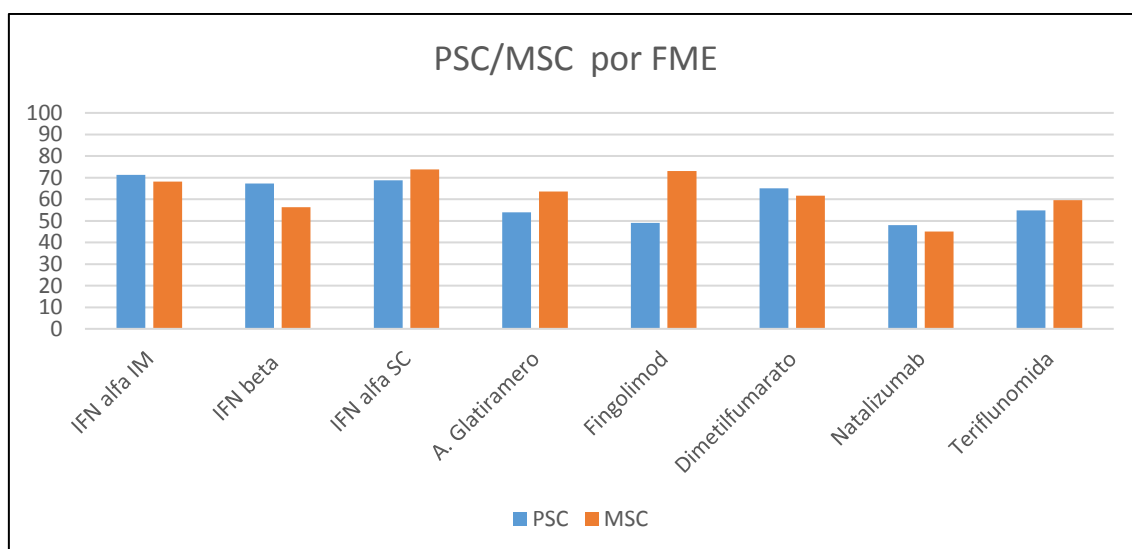
Tabla 61. Análisis subescala física y mental según grado de discapacidad.

	EDSS		p*
	0-3,5	4-6,5	
Subescala Física (PSC)	64,13 (21,33)	44,60 (16,98)	0,003
Subescala Mental Física (MSC)	64,29 (22,28)	52,11 (18,05)	0,01

Valores expresados en media (DS); * calculada según Test de Wilcoxon y T de Student

También se analizó si había diferencias en la variable física y mental según el cuestionario MSQoL-54 de calidad de vida en función del FME que estuviera tomando el paciente (figura 25). Se observa que el natalizumab fue el FME con una calidad de vida relacionada con la salud más baja según el MSQoL-54.

Figura 25. Variable física (PSC) y mental (MSC) del MSQoL-54 según FME.



En las tablas 62 y 63, se muestran los resultados obtenidos para cada fármaco. En la variable física no hubo diferencias estadísticamente significativas. Todos los FME lograban una calidad de vida relacionada con la salud aceptable, siendo la menor para los FME de 2ª línea (natalizumab y fingolimod) y la mayor para el IFN β -1a.

Tabla 62. Análisis de la variable física (PSC) del MSQoL-54.

PSC	Media	STD	Mediana	P*
IFN beta 1a IM	67,39	17,80	71,26	0,28
IFN beta 1b SC	61,43	16,41	67,26	
IFN beta 1a SC	65,34	17,33	68,72	
acetato de glatirámero	57,20	26,58	54,03	
fingolimod	51,11	27,57	49,06	
dimetilfumarato	60,34	24,40	65,02	
natalizumab	51,72	19,04	48,05	
teriflunomida	57,34	25,07	54,82	

* calculada según Test de Kruskal-Wallis

Sin embargo, en la variable mental, se encontraron diferencias significativas entre natalizumab e IFN β -1a IM ($p < 0,04$). Los pacientes en tratamiento con natalizumab tenían una peor calidad de vida relacionada con la salud en la subescala mental.

Tabla 63. Análisis de la variable mental (MSC) del MSQoL-54.

MSC	Media	STD	Mediana	P*
IFN beta 1a IM	67,39	17,66	68,16	0,04
IFN beta 1b SC	61,43	9,97	56,35	
IFN beta 1a SC	65,34	18,72	73,87	
acetato de glatirámero	57,20	27,24	63,53	
fingolimod	51,11	27,36	73,13	
dimetilfumarato	60,34	22,32	61,68	
natalizumab	51,72	16,24	45,10	
teriflunomida	57,34	26,81	59,52	

* calculada según Test de Kruskal-Wallis

Para facilitar el análisis, se agruparon los fármacos en función de la vía de administración. Se agruparon todos los FME con principio activo interferon (IFN). El grupo IM+SC incluía los IFN y el acetato de glatirámero. Por otro lado, se agruparon los FME orales (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida) y se consideró el único FME intravenoso (natalizumab).

En la tabla 64, se muestra la variable física (PSC) del MSQoL-54 tras agrupar los FME según vía de administración. Se obtuvo diferencia significativa ($p < 0,03$) entre el grupo IV (natalizumab) y el IM+SC (IFN y acetato de glatirámero).

Tabla 64. PSC de los FME según vía de administración.

Vía de administración	Media	DS	Mediana	P*
Oral	57,66	24,68	56,63	0,03
Intravenosa	51,72	19,04	48,05	
IM+SC	63,58	20,90	67,26	

* calculada según Test de Kruskal-Wallis; Oral: (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida); Intravenosa (natalizumab); IM+SC (IFN y acetato de glatirámero).

En la tabla 65, se muestra el resultado del análisis del dominio mental (MSC) del test MSQoL-54 según la vía de administración de los FME. Se obtuvo significancia estadística entre el natalizumab y los otros dos grupos de FME (IM+SC y orales).

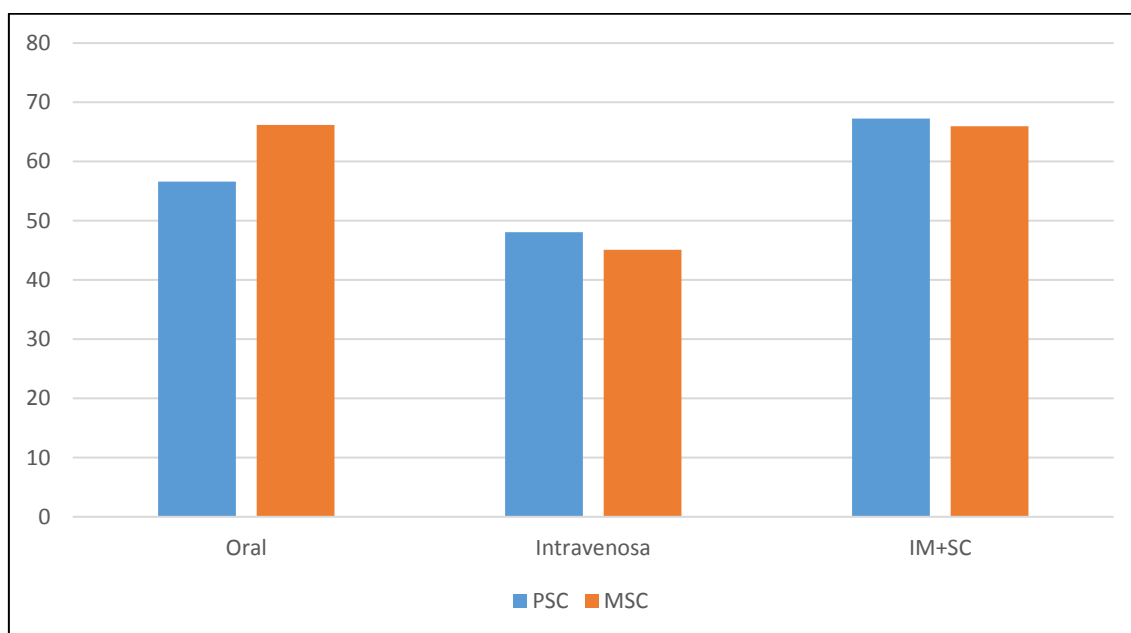
Tabla 65. MSC de los FME según vía de administración.

Vía de administración	Media	STD	Mediana	P
Oral	62,98	23,89	66,15	0,01
Intravenosa	48,38	16,24	45,10	
IM+SC	64,83	21,40	65,95	

* calculada según Test de Kruskal-Wallis; Oral: (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida); Intravenosa (natalizumab); IM+SC (IFN y acetato de glatirámico).

La figura 26 muestra las variables física y mental de los FME en función de la vía de administración. Se aprecia que los pacientes tratados con natalizumab (vía intravenosa) son los que tenían un menor valor tanto en la subescala física como en la subescala mental.

Figura 26. PSC/MSD por vía de administración.



Oral: (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida); Intravenosa (natalizumab); IM+SC (IFN y acetato de glatirámico)

En las tablas 66 y 67 se recogen los resultados del análisis estadístico del PSC y MSD considerando la vía de administración y el grado de discapacidad. Se obtuvo significancia estadística para la discapacidad leve ($EDSS \leq 3,5$) tanto en el dominio físico (PSC) como en el mental (MSD).

Tabla 66. Análisis del PSC en función de la vía de administración del FME y del grado de discapacidad (EDSS).

Vía de administración	EDSS≤3,5				EDSS>3,5			
	Media	STD	Mediana	P*	Media	STD	Mediana	P*
Oral	63,62	23,35	69,32	0,08	36,40	17,06	35,86	0,28
Intravenosa	50,84	22,12	48,05		52,93	15,18	48,69	
IM+SC	66,69	19,75	71,44		42,18	16,05	41,75	

*calculada según Test de Kruskal-Wallis; Oral: (Fingolimod, Dimetilfumarato y Teriflunomida); Intravenosa (Natalizumab); IM+SC (IFN y Acetato de Glatirámico).

Tabla 67. Análisis del MSC en función de la vía de administración del FME y del grado de discapacidad (EDSS).

Vía de administración	EDSS≤3,5				EDSS>3,5			
	Media	STD	Mediana	P*	Media	STD	Mediana	P*
Oral	66,59	24,08	69,58	0,01	50,07	19,54	48,19	0,82
Intravenosa	43,63	15,05	38,35		54,92	16,43	53,94	
IM+SC	67,03	20,92	68,16		49,72	19,43	43,90	

*calculada según Test de Kruskal-Wallis; Oral: (Fingolimod, Dimetilfumarato y Teriflunomida); Intravenosa (Natalizumab); IM+SC (IFN y Acetato de Glatirámico).

Discusión.

Este estudio de calidad de vida relacionada con la salud utilizando el cuestionario validado MSQoL-54 fue respondido mayoritariamente por mujeres jóvenes con EMRR y con un grado de discapacidad leve (EDSS 0-3,5).

La Dra. Vickrey¹⁴² publicó en 2015 la importancia de usar este tipo de herramientas (MSQOL-54) para analizar la calidad de vida relacionada con la salud en los pacientes con EM. Su planteamiento postula que las medidas tradicionales sobre la severidad y actividad de la enfermedad utilizadas habitualmente por los clínicos no reflejan el estado mental de los pacientes.

A nivel global, podemos afirmar que la población presentaba una calidad de vida relacionada con la salud similar tanto en la subescala física como en la mental, con una correlación importante entre ambas subescalas. La distribución de pacientes en ambas subescalas fue también similar, estando la mayoría de los pacientes concentrados entre el 30% y el 90% de la escala de calidad de vida.

Al estratificar la población de pacientes según grado de discapacidad, se obtuvieron diferencias significativas en la subescala física y mental en los pacientes con EDSS leve y moderado. Los pacientes con EDSS leve tenían una calidad de vida relacionada con la salud similar en ambas subescalas. Sin embargo, en los pacientes con discapacidad moderada, se producía un descenso del 20% en la subescala física y del 12% en la mental respecto a los pacientes con discapacidad leve. Estas diferencias mostraron significancia estadística.

Este hallazgo está en línea con lo publicado por Twork et al¹⁴³ en Alemania. Más de 3.000 pacientes con EM realizaron el MSQoL-54 y tras analizar los resultados de las variables física y mental, los investigadores concluyeron que las mayores diferencias en calidad de vida se encontraban en los pacientes con EDSS<4 y EDSS 4,5-6,5.

En nuestro estudio, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la subescala física ($p<0,003$) y mental ($p<0,01$) de los pacientes con discapacidad leve y moderada. Sin embargo, la Dra. Vickrey¹⁴² creadora del cuestionario MSQoL-54, publicó en 2015 que los cambios en la discapacidad de los pacientes con EM estaban significativamente asociados con la subescala física pero no con la mental.

Al analizar la calidad de vida en función del fármaco modificador de la enfermedad utilizado, no hubo diferencias significativas en la variable física, pero sí en la mental. Así, los pacientes tratados con natalizumab tenían una peor calidad de vida en la subescala mental. Esto parece razonable considerando que natalizumab es un FME de 2ª línea y los pacientes suelen presentar un EDSS moderado-grave. Este hecho se pudo comprobar de primera mano al realizar las encuestas a los pacientes en el Hospital de Día.

Muchos de los pacientes en tratamiento con natalizumab presentaban dificultad para realizar la encuesta debido a la lentitud en el razonamiento y comprensión de las preguntas. Esto coincide con los hallazgos publicados en la provincia de Gipuzkoa por Sistiaga et al¹⁴⁴. Los investigadores describieron un patrón neuropsicológico en la EM que se caracteriza por una lentitud en el procesamiento de la información y dificultades de atención. La calidad de vida se relacionaba con los síndromes depresivos y la función cognitiva y no con factores clínicos como la tasa de brotes o la duración de la enfermedad.

En el análisis por FME según vía de administración, los pacientes tratados con natalizumab presentaban la peor calidad de vida, seguidos por los pacientes tratados con FME orales. Los pacientes en tratamiento con FME de administración SC+IM eran los que mejor calidad de vida presentaban, tanto a nivel físico como mental. Este hallazgo es muy razonable si consideramos que los tratamientos SC e IM corresponden al IFN y acetato de glatirámero, todos ellos fármacos de primera línea que suelen ser los que se pautan en el debut de la enfermedad.

5.6 RESULTADOS EN SALUD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD.

5.6.1 Análisis de la tasa anualizada de brotes.

El análisis estadístico se realizó con una regresión binomial negativa. La significancia estadística estaba basada en un análisis de dos colas ($p < 0,05$) y todos los análisis se realizaron con el software estadístico del paquete STATA, versión 15.1

En primer lugar, se hizo un análisis univariante para estudiar la tasa anualizada de brotes (TAB) en función de distintas variables: sexo, edad, tipo EM, y los diferentes FME utilizados en el tratamiento de la EM.

La Incidence Rate Ratio (IRR) muestra la probabilidad de sufrir un brote frente a un valor de referencia. Con la variable sexo, se observó que el ser mujer multiplicaba por 1,20 (IC95%: 0,769 a 1,880) la tasa anualizada de brotes (expresado como IRR-Incidence Rate Ratio). Sin embargo, este incremento no tenía significancia estadística ($p = 0,419$). Este resultado se muestra en la tabla 68.

Tabla 68. Análisis univariante. IRR de la TAB según el sexo.

Negative binomial regression						Number of obs	=	392
Dispersion = mean						LR chi2(1)	=	0.65
Log likelihood = -377.69513						Prob > chi2	=	0.4188
						Pseudo R2	=	0.0009
Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]			
SEX0	1.202405	.2741263	0.81	0.419	.7691168	1.879789		
_cons	.2050928	.040379	-8.05	0.000	.1394326	.301673		
ln(t_tto)	1 (exposure)							
/lnalpha	.2953203	.257065			-.2085179	.7991584		
alpha	1.343557	.3453814			.8117865	2.223669		

Note: Estimates are transformed only in the first equation.
 Note: _cons estimates baseline incidence rate.
 LR test of alpha=0: $\text{chibar2}(01) = 38.24$ Prob >= $\text{chibar2} = 0.000$

Al analizar la edad (variable cuantitativa), se observó que por cada año de más que tenían los pacientes, el número de brotes se multiplicaba por 0,985 (IC95%: 0,964 a 1,006). Tampoco este dato tenía significancia estadística ($p = 0,168$). Este resultado se muestra en la tabla 69.

Tabla 69. Análisis univariante. IRR de la TAB según la edad.

Negative binomial regression				Number of obs	=	390
				LR chi2(1)	=	1.89
Dispersion = mean				Prob > chi2	=	0.1690
Log likelihood = -376.21162				Pseudo R2	=	0.0025
Brotos	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Edad	.9850957	.010721	-1.38	0.168	.9643054	1.006334
_cons	.3833904	.1410644	-2.61	0.009	.1864021	.7885545
ln(t_tto)	1 (exposure)					
/lnalpha	.2492622	.2639545			-.2680792	.7666036
alpha	1.283078	.3386744			.7648472	2.152443
Note: Estimates are transformed only in the first equation.						
Note: _cons estimates baseline incidence rate.						
LR test of alpha=0: chibar2(01) = 35.86				Prob >= chibar2 = 0.000		

Se estudió la reducción en la tasa anualizada de brotes (TAB) en función del FME utilizado comparándolo con el valor de referencia que era no tomar ningún FME. Se observa que todos los FME redujeron la TAB (ej. IFN beta 1a IM redujo la TAB en 0,29 (IC95% 0,162 a 0,552), con significancia estadística ($p < 0,001$) a excepción del IFN beta 1a 22 mcg SC. Esta excepción se explica por el reducido número de pacientes que tenían este FME en el estudio. Los resultados se muestran en la tabla 70.

Tabla 70. Análisis Univariante. Reducción de la TAB según el FME utilizado.

Negative binomial regression				Number of obs = 392		
				LR chi ² (9) = 24,19		
Dispersion = mean				Prob >chi2 = 0,0040		
Log likelihood = -365,92805				Pseudo R2 = 0,0320		
Brotos	IRR	Std. Err.	Z	P> Z	5% Conf. Interval)	
FME						
IFN beta 1a IM	0,2903213	0,868107	-4,14	0,001	0,1615682	0,526177
IFN beta 1a 44 mcg SC	0,3155762	0,1409079	-2,58	0,01	0,1315329	0,751365
Acetato Glatirámico	0,4907507	0,1524598	-2,29	0,022	0,2669446	0,9021957
Natalizumab	0,6008568	0,1870545	-1,64	0,102	0,3264231	1,106015
Fingolimod	0,7597119	0,2996576	-0,70	0,486	0,3506478	1,645862
Dimetilfumarato	0,3664294	0,212578	-1,73	0,084	0,1175384	1,142354
Teriflunomida	0,4923972	0,5592389	-0,62	0,533	0,0531576	4,561057
IFN beta 1b SC	0,3170226	0,133403	-2,73	0,006	0,1389648	0,7232284
IFN beta 1a 22 mcg SC	1,290995	0,8330679	0,40	0,692	0,3644612	4,572962
_cons	0,4208687	0,0805081	-4,52	0,001	0,2892811	0,6123125
ln (t_tto)	1 (exposure)					
/lnalpha	-0,0327362	0,3074595			-0,6353457	0,5698734
alpha	0,9677939	0,2975574			0,5297523	1,768043
Note: Estimates are transformed only in the first equation.						
Note: _cons estimates baseline incidence rate.						
alpha=0: Chi2 (01)= 24,00					Prob >= chi2 = 0,001	

Se calculó la **tasa anualizada de brotes por FME con su intervalo de confianza**. Los resultados se muestran en la tabla 71.

Tabla 71. Tasa anualizada de brotes por FME.

FME	Linearized			
	Ratio	Std. Err.	(95% Conf. Interval)	
Sin FME	0,3491489	0,0586737	0,2337936	0,4645043
IFN beta 1a IM	0,1049699	0,0237123	0,0583503	0,1515895
IFN beta 1a 44 mcg SC	0,1211632	0,0452857	0,0321293	0,2101971
Acetato Glatirámico	0,2003854	0,0450434	0,1118279	0,2889428
Natalizumab	0,2384805	0,0536478	0,1330063	0,3439548
Fingolimod	0,3103181	0,1081527	0,0976845	0,5229516
Dimetilfumarato	0,1470048	0,0890973	-0,0281649	0,3221745
Teriflunomida	0,1926782	0,2126424	-0,2253873	0,6107438
IFN beta 1b SC	0,1266304	0,0494072	0,0294933	0,2237675
IFN beta 1a 22 mcg SC	0,4901961	0,3867368	-0,2701476	1,25054

Se realizó un **análisis estadístico multivariante** a partir de una regresión binomial negativa. El objetivo era estudiar la reducción en la tasa anualizada de brotes (TAB) en función de distintas variables: sexo, edad, tipo EM, FME y grado de discapacidad según EDSS.

Respecto al tipo de EM, la EMRR se consideró el valor de referencia (en la tabla se detallan la EMSP y la EMPP). Respecto al grado de discapacidad, se tomó como valor de referencia el EDSS leve (0-3,5) y se relacionó con el EDSS moderado (4-6,5) y el EDSS grave (<7). Los resultados se presentan en la tabla 72.

Se observa que el sexo femenino multiplicaba por 1,3 (IC95%: 0,856 a 2,005) el riesgo de tener un brote, aunque este dato no tenía significancia estadística ($p=0,213$). El análisis de la variable edad tampoco presentó significancia estadística

Al analizar por tipo de EM, se observó que la EMPP sí presentaba significancia estadística comparada con la EMRR: en nuestro estudio se obtuvo una reducción de la TAB de 0,107 (IC95%: 0,012 a 0,932) $p=0,043$.

Al analizar por tipo de FME, se observó una reducción en la TAB de todos los FME excepto el IFN beta 1a 22 mcg SC. Esto se debe al escaso número de casos de pacientes con este FME. Los FME que presentan significancia estadística en la reducción de la TAB fueron: IFN beta 1a IM (TAB=

0,27; p=0,001), IFN beta 1a 44 mcg SC (TAB= 0,304; p=0,007), acetato de glatirámero (TAB= 0,505; p=0,026) e IFN beta 1b SC (TAB= 0,35; p= 0,015). Natalizumab, fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida redujeron la TAB pero sin alcanzar significancia estadística.

Al analizar los datos considerando el grado de discapacidad, se vio que los pacientes con EDSS moderado (4-6,5) tenían un número de brotes 1,2 veces mayor que los pacientes con EDSS leve (0-3,5) aunque no fue significativo (p= 0,441). Los pacientes con EDSS severo (>7) presentaron 1,9 veces más brotes que los pacientes con EDSS leve. Este aumento en el número de brotes no alcanzó significancia estadística (p=0,205).

Tabla 72. Análisis multivariante. Reducción de la Tasa anualizada de brotes.

Negative binomial regression			Number of obs = 390		
			LR chi2(15)= 33,75		
Dispersion= mean			Prob>chi2 = 0,0037		
Log likelihood=-360,28371			Pseudo R2= 0,0447		
Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	(95% Con. Interval)
Sexo	1,310098	0,284445	1,24	0,213	0,8560379 2,005
Edad	0,9962837	0,104635	-0,35	0,723	0,9759852 1,017004
Tipo EM					
EMSP	0,56011	0,2208185	-1,47	0,142	0,258693 1,212976
EMPP	0,1079937	0,1187799	-2,02	0,043	0,0125078 0,9324295
Medicamento					
IFN beta 1a IM	0,2711402	0,0806773	-0,44	0,001	0,1513284 0,485811
IFN beta 1b 44 mcg SC	0,3047652	0,1340549	-2,70	0,007	0,1286925 0,7217342
Acetato Glatirámero	0,5045112	0,1551859	-2,22	0,026	0,2760859 0,921929
Natalizumab	0,6062931	0,1907502	-1,59	0,112	0,3272503 1,123273
Fingolimod	0,7052734	0,2807938	-0,88	0,380	0,323195 1,539042
Dimetilfumarato	0,3730077	0,2150837	-1,71	0,087	0,1204753 1,154882
Teriflunomida	0,4402371	0,4934946	-0,73	0,464	0,0489228 3,961522
IFN beta 1b SC	0,3568057	0,1505228	-2,44	0,015	0,1560782 0,815683
IFN beta 1a 22 mcg SC	1,15382	0,7369205	0,22	0,823	0,3299843 4,034434
EDSS					
moderado	1,260076	0,3776626	0,77	0,441	0,700293 2,267326
grave	1,94938	1,027768	1,27	0,205	0,6936161 5,478655
_cons	0,408006	0,179027	-2,04	0,041	0,1726521 0,9641871
ln(t_tto)	1 (exposure)				
/lalpha	-0,2151434	0,344863			-0,8910624 0,4607755
alpha	0,8064258	0,2781064			0,4102197 1,585303
Note: Estimates are transformed only in the first equation.					
Note: _cons estimates baseline incidence rate.					
LR test of alpha=0: chibar2 (01)= 17,79			Prob>=chibar2 = 0,001		

5.6.2 Tasa anualizada de brotes según línea de tratamiento

Se realizó una regresión binomial negativa con un análisis univariante para ver si existía relación entre la línea de tratamiento y la TAB. Se consideró FME de primera línea de tratamiento: IFN, acetato de glatirémero, dimetilfumarato y teriflunomida. Los FME de segunda línea fueron: natalizumab y fingolimod.

En la tabla 73 se puede ver que los FME de primera línea produjeron una disminución en la TAB de 0,37 (IC95%: 0,234 a 0,585) p= 0,001. Los FME de segunda línea produjeron una mayor disminución en la TAB (0,65), aunque sin significancia estadística (p=0,137).

Tabla 73. Análisis univariante. Tasa anualizada de brotes según línea de tratamiento.

Negative binomial regression					
			Number of obs	=	352
			LR chi2(2)	=	18.30
Dispersion = mean			Prob > chi2	=	0.0001
Log likelihood = -356.65227			Pseudo R2	=	0.0250
Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
LÍNEATRAT					
1	.3703177	.0866542	-4.25	0.000	.2340957 .5858081
2	.6584751	.1852293	-1.49	0.137	.3793989 1.142833
_cons	.4209289	.0810099	-4.50	0.000	.2886627 .6137999
ln(t_tto)	1 (exposure)				
/lnalpha	.0193372	.2913195			-.5516385 .5903129
alpha	1.019525	.2970076			.5760052 1.804553
Note: Estimates are transformed only in the first equation.					
Note: _cons estimates baseline incidence rate.					
LR test of alpha=0: chibar2(01) = 27.07			Prob >= chibar2 = 0.000		

Se realizó un **análisis estadístico multivariante** con regresión binomial negativa para ver si las distintas variables (sexo, edad, línea de tratamiento, EDSS) tenían influencia sobre la TAB. Los resultados se presentan en la tabla 74. En ella puede verse sólo se alcanzó significancia estadística al ajustar por línea de tratamiento (1ª línea vs 2ª línea). Los pacientes tratados con FME de 1ª línea tuvieron una reducción en la TAB de 0,367 (IC95%: 0,232 a 0,580) y p=0,001. Los pacientes tratados con FME de 2ª línea, tuvieron una reducción en la TAB de 0,640 (IC95%: 0,365 a 1,122) pero no fue estadísticamente significativa (p=0,120).

Tabla 74. Análisis multivariante. Tasa anualizada de brotes según línea de tratamiento

Negative binomial regression				Number of obs	=	350
				LR chi2(8)	=	27.85
Dispersion = mean				Prob > chi2	=	0.0005
Log likelihood = -351.00293				Pseudo R2	=	0.0382
Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
SEX0	1.354157	.29798	1.38	0.168	.8797587	2.084368
Edad	.996406	.0106835	-0.34	0.737	.9756852	1.017567
TipoEM						
2	.541831	.2112479	-1.57	0.116	.2523477	1.163398
3	.1101008	.1224136	-1.98	0.047	.0124565	.9731595
LÍNEATRAT						
1	.367206	.0857638	-4.29	0.000	.23233	.5803826
2	.6403493	.1834186	-1.56	0.120	.3652607	1.122615
EDSS						
1	1.353486	.416305	0.98	0.325	.7406983	2.47324
2	2.093804	1.121064	1.38	0.168	.7331379	5.979794
_cons	.39285	.1753367	-2.09	0.036	.1638019	.9421819
ln(t_tto)	1	(exposure)				
/lnalpha	-.1439788	.3240232			-.7790525	.4910949
alpha	.8659061	.2805736			.4588406	1.634104
Note: Estimates are transformed only in the first equation.						
Note: _cons estimates baseline incidence rate.						
LR test of alpha=0: chibar2(01) = 20.41				Prob >= chibar2 = 0.000		

5.6.3 Tasa anualizada de brotes según vía de administración del FME.

Se realizó un análisis estadístico con regresión binomial negativa univariante para estudiar la reducción en la TAB según la vía de administración de los FME. Se consideraron FME de administración oral (dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod), intravenosa (natalizumab) y de administración intramuscular (IM) y subcutánea (SC): IFN, acetato de glatirámico (tabla 75).

La vía de administración se codifica como:

- 1: FME de administración oral (dimetilfumarato, teriflunomida y fingolimod).
- 2: FME de administración SC+ IM (IFN, acetato de glatirámico).
- 3: FME de administración IV (natalizumab).

El análisis mostró una reducción en la TAB de 0,557 (IC95%: 0,284 a 1,091) para el grupo 1 (FME de administración oral) con $p=0,088$ y de 0,583 (IC95%: 0,312 a 1,091) para el grupo 3 (Natalizumab, $p=0,092$). Para el grupo 2 (FME de administración vía SC+IM) la reducción de la TAB fue de 0,361 (IC95%: 0,225 a 0,578) con significancia estadística ($p<0,001$).

Tabla 75. Análisis univariante. Tasa anualizada de brotes según vía de administración

Negative binomial regression			Number of obs	=	373
Dispersion = mean			LR chi2(3)	=	17.54
Log likelihood = -367.29538			Prob > chi2	=	0.0005
			Pseudo R2	=	0.0233

Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
Viaadministracion						
1	.5572842	.1911018	-1.71	0.088	.2845679	1.091359
2	.3614801	.0867093	-4.24	0.000	.2258937	.5784485
3	.5837274	.1865218	-1.68	0.092	.3120475	1.091942
_cons	.4382271	.0857405	-4.22	0.000	.2986477	.6430421
ln(t_tto)	1 (exposure)					
/lnalpha	.0949881	.2846525			-.4629207	.6528968
alpha	1.099646	.313017			.6294426	1.921098

Note: Estimates are transformed only in the first equation.

Note: _cons estimates baseline incidence rate.

LR test of alpha=0: **chibar2(01) = 28.98** Prob >= **chibar2 = 0.000**

Además, se realizó un **estudio estadístico multivariante con regresión binomial negativa** (tabla 76). Las variables estudiadas fueron: sexo, edad, tipo de EM, vía de administración del FME y grado de discapacidad. El objetivo fue analizar si estas variables influían en la TAB.

Tabla 76. Análisis multivariante.

Negative binomial regression			Number of obs	=	371	
Dispersion = mean			LR chi2(9)	=	26.79	
Log likelihood = -361.79625			Prob > chi2	=	0.0015	
			Pseudo R2	=	0.0357	
Brotes	IRR	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
SEX0	1.345918	.2975848	1.34	0.179	.8726027	2.075969
Edad	.995365	.0106564	-0.43	0.664	.9746965	1.016472
TipoEM						
2	.5559723	.2175754	-1.50	0.134	.2581916	1.197193
3	.1181434	.1320895	-1.91	0.056	.0132047	1.057037
Viaadministracion						
1	.5394827	.1864114	-1.79	0.074	.2740663	1.061939
2	.3591469	.085679	-4.29	0.000	.2250129	.5732404
3	.5903512	.1916977	-1.62	0.105	.3123992	1.115606
EDSS						
1	1.236678	.3747177	0.70	0.483	.6828728	2.239617
2	2.001748	1.074461	1.29	0.196	.6990649	5.731938
_cons	.4278768	.1921089	-1.89	0.059	.1774781	1.031556
ln(t_tto)	1 (exposure)					
/lnalpha	-.0654422	.3155814			-.6839704	.553086
alpha	.9366532	.2955903			.5046095	1.73861

Note: Estimates are transformed only in the first equation.
Note: _cons estimates baseline incidence rate.
LR test of alpha=0: **chibar2(01) = 22.01** Prob >= chibar2 = **0.000**

La única variable que mostró significancia estadística fue la vía de administración SC+IM (p<0,001). Ni la edad, ni el sexo, ni el grado de discapacidad tuvieron un resultado estadísticamente significativo.

5.6.4 Persistencia de los distintos fármacos modificadores de la enfermedad con datos de vida real.

La adherencia al tratamiento es necesaria para maximizar los beneficios del tratamiento de la EM. La adherencia consiste en tomar la medicación prescrita según las indicaciones médicas de forma mantenida a lo largo del tiempo. Un reciente estudio realizado en Canadá¹⁴⁵ con más de 4.000 pacientes de EM tratados con IFN β -1a, IFN β -1b y acetato de glatirámico, mostró que el 76,4% (IC95%: 69,1-82,4%) de los sujetos tenían una adherencia óptima (tasa de posesión de la medicación \geq 80%). Sin embargo, en la EM, como en el resto de enfermedades crónicas, los pacientes muchas veces se saltan dosis y discontinúan el tratamiento¹⁴⁶.

La persistencia¹⁴⁷ a un medicamento se define como “la cantidad de tiempo desde que se inicia un tratamiento hasta su discontinuidad”. La persistencia se considera una de las medidas más importantes en la utilización de los medicamentos¹⁴⁸. El hecho de poder analizar la duración de los diferentes FME y los patrones que puedan tener asociadas las causas de discontinuidad es de gran importancia en el estudio de la EM.

Los factores que pueden mejorar la persistencia incluyen la educación y el apoyo al paciente, la confianza en el médico y la participación activa del paciente en la selección de su tratamiento. Por otro lado, la depresión, la falta de esperanza y el déficit cognitivo reducen la adherencia al tratamiento^{149,150}. Además, en la EM hay algunos factores adicionales que contribuyen a la pérdida de persistencia: la discapacidad, la percepción de pérdida de eficacia y los efectos adversos¹⁵¹.

Los estudios publicados de persistencia con acetato de glatirámico e IFN beta en EM muestran un amplio rango de resultados. La persistencia a corto plazo con el FME inicial varía desde una tasa elevada del 86% a los 3 años¹⁵² hasta una tasa baja del 43% tras un año de tratamiento¹⁵³. La variabilidad en la persistencia en los diferentes trabajos publicados podría explicarse por las diferencias en las características de la población, el entorno sanitario, el tipo de fármaco y el método de estudio¹⁴⁶.

El propósito de este apartado es analizar la persistencia a los diferentes FME descritos en esta tesis, así como las causas de la discontinuidad a los mismos.

Material y métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo para la medida de la persistencia en los pacientes diagnosticados con EM en la AGI de Guadalajara utilizando la guía descrita por Peterson¹⁵⁴ en la ISPOR (Sociedad Internacional de Economía de la Salud e Investigación de Resultados).

La persistencia se define como el tiempo desde la prescripción de un FME hasta su discontinuación. Los datos para la medida de persistencia (tiempo de prescripción, causas de discontinuación) se obtuvieron a través de la consulta de las historias clínicas de los pacientes tratados con FME. La discontinuación podía estar causada por: cambio a otro FME, abandono voluntario del tratamiento, embarazo, traslado a otro hospital o muerte.

Se incluyeron todos los pacientes con EM que habían tenido prescrito al menos un FME durante el periodo de estudio (2012-2016). Los pacientes que habían comenzado un FME antes del año 2012 y continuaron durante parte o la totalidad del periodo estudiado, fueron incluidos para reflejar la fecha en la que habían comenzado con el tratamiento, siendo el caso más antiguo de enero de 1996.

Cada paciente podía haber estado en tratamiento con más de un FME. Por ejemplo, un paciente podría haber estado tratado hasta el año 2013 y cambiar el FME a partir de esa fecha, generando un nuevo proceso. Por este motivo, en la base de datos se reflejó un número mayor de procesos que de pacientes. Los procesos se clasificaron como naive (cuando el paciente no había sido tratado con un FME con anterioridad) o como pretratado (PT) en el caso contrario.

Aquellos procesos para los que no se tenía información de su discontinuación en la fecha de finalización del periodo de estudio, fueron marcados como censurados. En el caso del fallecimiento de un paciente se marcó como censurado si la causa de la muerte no podía determinarse que estuviera directamente relacionada con el tratamiento de la EM. Sin embargo, hubo un caso de exitus por Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) asociada al tratamiento con natalizumab (virus JC+). Ese caso no fue censurado y se consideró como causa de discontinuación del tratamiento.

Las comparaciones entre la población de valores de porcentaje fueron realizadas usando un test χ^2 . El tiempo hasta la discontinuación fue estimado usando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Todo el estudio estadístico ha sido realizado con el paquete estadístico SPSS V.25.0.

a) Estudio de persistencia por fármaco modificador de la enfermedad.

Se realizó un estudio de persistencia para cada uno de los FME analizados en esta tesis excepto teriflunomida. El motivo es que ninguno de los pacientes tratados con teriflunomida durante el periodo de estudio discontinuó el tratamiento. Se incluyeron 203 pacientes que generaron 276 procesos. La tabla 77 muestra los parámetros descriptivos del estudio por FME.

Tabla 77. Descripción de la población incluida en el estudio de persistencia

	Natalizumab	IFN β -1b SC	IFN β -1a IM	AG	IFN β -1a 44 SC	DMF	Fingolimod	IFN β -1a 22 SC	P
Nº Procesos	39	31	78	54	21	21	20	12	
Procesos Mujeres N (%)	26 (67 %)	19 (61 %)	57 (73 %)	39 (72 %)	14 (67 %)	14 (67 %)	16 (80 %)	9 (75 %)	0,824*
Procesos Hombres N (%)	13 (33 %)	12 (39 %)	21 (27 %)	15 (28 %)	7 (33 %)	7 (33 %)	4 (20 %)	3 (25 %)	
Procesos Naive N (%)	5 (13 %)	24 (77 %)	63 (81 %)	39 (72 %)	10 (48 %)	6 (29 %)	0 (0 %)	9 (75 %)	0,001*
Procesos PT N (%)	34 (87 %)	7 (23 %)	15 (19 %)	15 (28 %)	11 (52 %)	15 (71 %)	20 (100 %)	3 (25 %)	
Edad Inicio FME (años) Mediana (RIC)	38 (34-43)	41 (35-49)	37 (30-46)	39 (31-45)	33 (30-38)	40 (33-45)	35 (25-39)	34,5 (31-43)	0,063**
EDSS Inicio FME Mediana (RIC)	3 (2-4)	3 (1-4)	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	2,5 (1-4)	2,75 (1,5-4)	1 (1-2)	0,001**
Duración EM (años) Mediana (RIC)	6 (3,5-13)	9 (1-11)	1 (0-5)	2 (0-6)	0 (0-2)	3 (1-10)	5 (2-6,3)	0 (0-4,5)	0,001**

PT: pretratados; FME: fármaco modificador de la enfermedad; IFN: interferón; AG: acetato de glatirámico, DMF: dimetilfumarato; EM: Esclerosis Múltiple; RIC: rango intercuartílico; p* calculada con χ^2 ; p** calculada con U de Mann-Whitney

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución entre hombres y mujeres por tratamiento. Tampoco existían diferencias en cuanto a la edad de comienzo del tratamiento, aunque es cierto que estaba al borde de la significancia. Se observaron diferencias significativas entre la distribución de procesos naive y pretratados ($p < 0,001$).

La figura 27 muestra una curva de Kaplan-Meier con el tiempo hasta la discontinuación (meses) para cada FME. La tabla 78 incluye el tiempo estimado hasta la discontinuación del tratamiento para cada FME en meses, con el intervalo de confianza del 95%.

Figura 27. Tiempo hasta discontinuación (meses) según tipo de FME

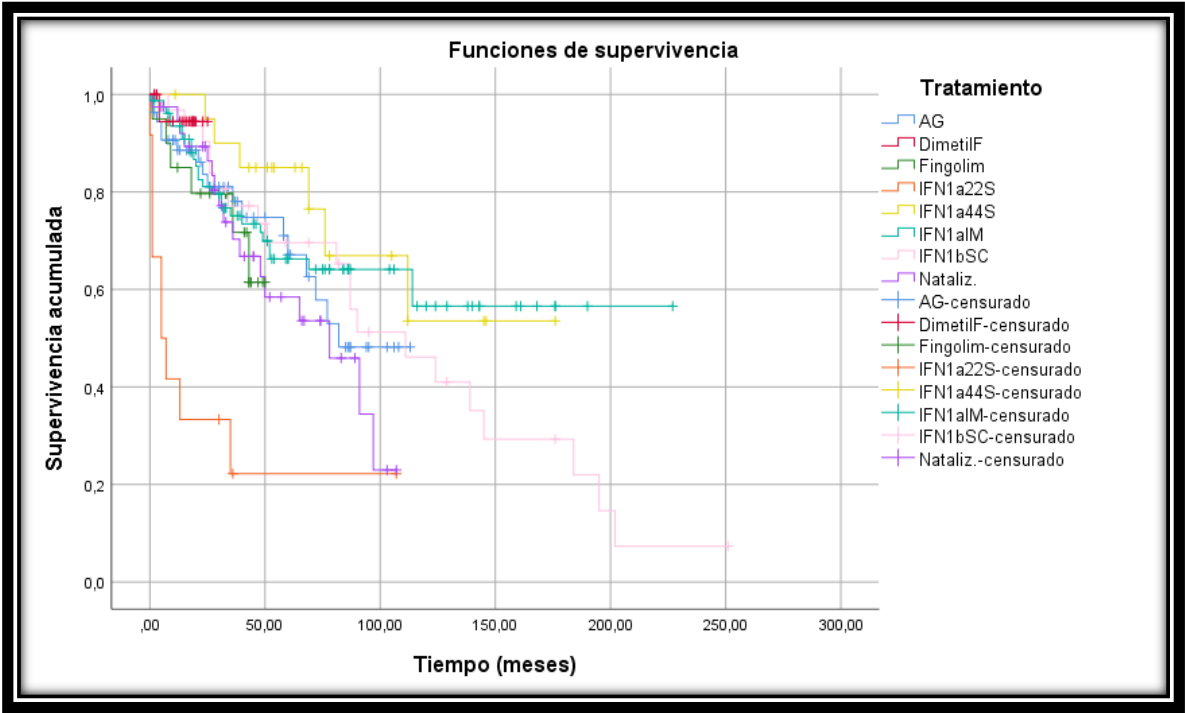


Tabla 78: Tiempo estimado (meses) hasta la discontinuación para los diferentes FME

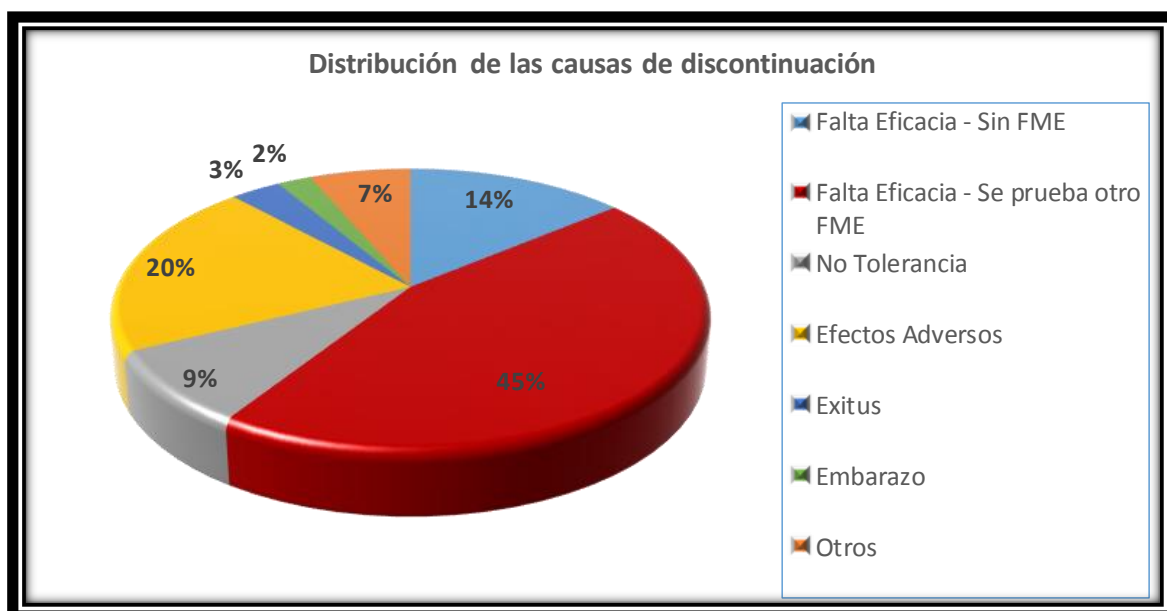
	IC 95 %			
	Duración (meses)	Desv. Error	Límite Inferior	Límite Superior
AG	77,79	6,53	64,99	90,60
DMF	23,83	1,13	21,61	26,06
Fingolimod	39,82	3,76	32,45	47,18
IFN β-1a IM	147,37	12,41	123,05	171,69
Natalizumab	67,53	6,51	54,78	80,28
IFN β-1a 22 mcg SC	30,42	12,60	5,72	55,12
IFN β-1a 44 mcg SC	126,93	15,73	96,10	157,75
IFN β-1b SC	114,41	14,64	85,71	143,10

AG: acetato de glatirámero, DMF: dimetilfumarato; ; IFN: interferón; IC: intervalo de confianza

Pese a que la estimación de medias de persistencia presenta claras diferencias, éstas solo resultaron significativas entre el IFN β -1a 22 mcg SC y todos los demás FME. El hecho de que este medicamento presente una menor persistencia se debe a que generalmente se pauta sólo durante el primer mes, y luego se aumenta la dosis con el IFN β -1a 44 mcg SC.

Se realizó también un análisis pormenorizado de las causas de discontinuación de los tratamientos modificadores de la enfermedad (figura 28).

Figura 28. Causas de discontinuación del tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.



Del total de 203 paciente, 94 (46%) discontinuaron su tratamiento durante el periodo de estudio. El 45% de los pacientes discontinuaron el FME por falta de eficacia (el médico cambió a otro FME). En el 20% de los pacientes, la causa que provocó la discontinuación del tratamiento fueron los efectos adversos. Los efectos adversos encontrados fueron los siguientes: dolor en el punto de inyección (1), síndrome pseudo-gripal (2), sofoco (1), alopecia (4), reacción en el punto de administración (3), cutáneos (2), cardiacos (4), depresión (2). El 14% de los pacientes discontinuaron por falta de eficacia del fármaco, pero no recibieron otro FME alternativo. El 9% de los pacientes discontinuaron por no tolerar el tratamiento. En el apartado “Otros” (7%), se han incluido los pacientes que estando en tratamiento con natalizumab, dieron positivo a la prueba de anticuerpos del virus JC. Los anticuerpos del virus JC supusieron el 30% de discontinuidad entre los pacientes tratados con natalizumab.

El embarazo supuso discontinuación temporal del FME en el 2% de las pacientes ya que sólo el AG tiene indicado en ficha técnica el uso durante el embarazo⁴⁴. Finalmente, el 3% de los pacientes discontinuaron los FME por su fallecimiento.

b) Estudio de persistencia en procesos naive versus procesos pretratados

Se analizó la persistencia de los procesos naive comparada con aquellos pacientes que ya habían recibido un tratamiento (PT). Para este estudio se incorporaron los pacientes tratados con teriflunomida. El número de pacientes incluidos fueron 205 con un total de 281 procesos. Al igual que en el apartado a, se estudiaron las principales características de la población estudiada. Los resultados obtenidos se presentan en la tabla 79.

Tabla 79. Características de la población para el estudio de persistencia (naive vs pretratados)

	Pacientes naive	Pacientes pretratados	P
Nº Procesos	159	122	
Procesos Mujeres N (%)	110 (69 %)	88 (72 %)	0,601*
Procesos Hombres N (%)	49 (31 %)	34 (28 %)	
Edad Inicio FME (años) Mediana (RIC)	37 (30-46)	37 (31-45)	0,865**
EDSS Inicio FME Mediana (RIC)	1 (1-2)	2 (1-4)	0,001**
Duración EM (años) Mediana (RIC)	0 (0-5)	6 (3-10)	0,001**

FME: Fármaco modificador de la enfermedad; **RIC:** Rango intercuartílico; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; p* calculada con χ^2 ; p** calculada con U de Mann-Whitney

Como se puede observar en la tabla 79, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo entre pacientes naive o PT. Tampoco hubo diferencias significativas en la edad de comienzo del FME, pero sí encontramos diferencias en el EDSS al inicio del FME y en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la EM hasta el comienzo del tratamiento con FME. Estas diferencias son coherentes con el estudio planteado, ya que la mayoría de los pacientes pretratados cambiaron a otro FME por falta de eficacia de un tratamiento anterior.

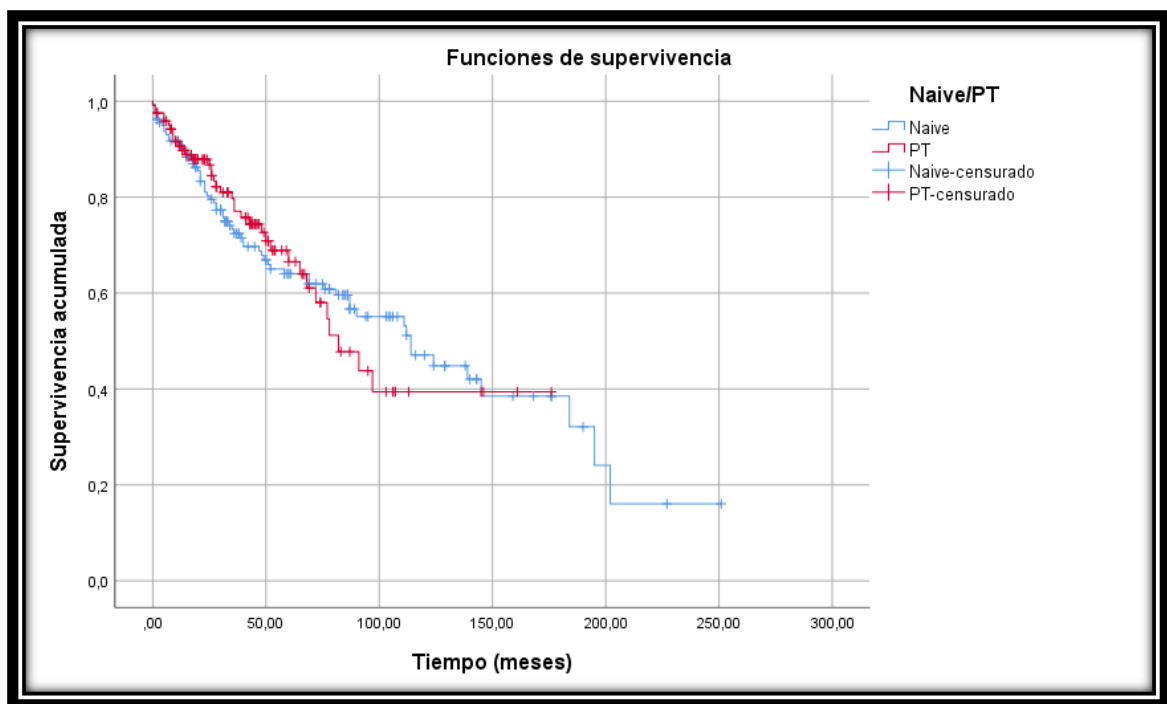
Se estudió la diferencia de **tiempo en meses hasta la discontinuación del fármaco modificador de la enfermedad en los pacientes naive y en los pretratados**. La gráfica de Kaplan-Meier se muestra en la figura 29.

Se realizó un análisis comparativo entre ambas curvas, mediante las pruebas de Log-Rank, Breslow y Tarone-Ware. Los resultados de dichas pruebas fueron: p=0.978 para la prueba de Log

Rank, $p=0.617$ para la prueba de Breslow y $p=0.783$ para la prueba de Tarone-Ware. Por tanto, se encontró que no existían diferencias estadísticas en la persistencia de los tratamientos entre los pacientes naive y los pretratados.

En la figura 29 se observa que las curvas de supervivencia de pacientes naive y pretratados son prácticamente parejas hasta el intervalo de 60 meses. Sin embargo, a partir de los 60 meses, los pacientes pretratados tienen un fuerte descenso en la persistencia al tratamiento. Sin embargo, los pacientes pretratados que mantienen la medicación más allá de los 100 meses, tienen una elevada probabilidad de no discontinuar el FME. La persistencia de los pacientes naive a partir de los 60 meses es diferente a la de los pretratados: se observa que el descenso en la persistencia continúa, quedando por debajo del nivel de los pacientes pretratados.

Figura 29. Tiempo (meses) hasta discontinuación en pacientes naive y pretratados.



También, se calculó el tiempo estimado en meses hasta la discontinuación del tratamiento para pacientes naive y pretratados (tabla 80). Se observa que la duración estimada media de los tratamientos naive fue superior a la de los pretratados (aunque no este resultado no tuvo significación estadística).

Tabla 80. Tiempo estimado (meses) hasta la discontinuación para pacientes naive y pretratados.

	Duración (meses)	Desv. Error	IC 95 %	
			Límite Inferior	Límite Superior
Naive	120,8	10	101,2	140,5
Pretratados	100,7	9,2	82,5	18,8

c) Estudio de persistencia en pacientes pretratados.

Se realizó un análisis solo sobre los procesos que previamente habían tenido un tratamiento previo y se estudió la persistencia entre aquellos que fueron cambiados a un FME de línea 2 (natalizumab o fingolimod) frente aquellos que fueron cambiados a un FME de línea 1 (el resto de FME). Además, se estratificó el estudio según el EDSS que presentaron los pacientes en el momento del cambio de FME. Éstos fueron separados en dos estratos: EDSS $\leq 3,5$ y EDSS ≥ 4 .

El número de pacientes incluidos en este estudio fue de 91. Se eliminaron los procesos con IFN β -1a 22 mcg SC, pues como se demostró en la primera parte del estudio, lo normal es que este fármaco se utilice sólo durante un mes de tratamiento. Tampoco se incluyeron los pacientes con natalizumab con anticuerpos del virus JC positivo, ya que suponía un efecto de distorsión importante. Los datos del estudio se muestran en la tabla 81.

Tabla 81. Características basales de los pacientes pretratados.

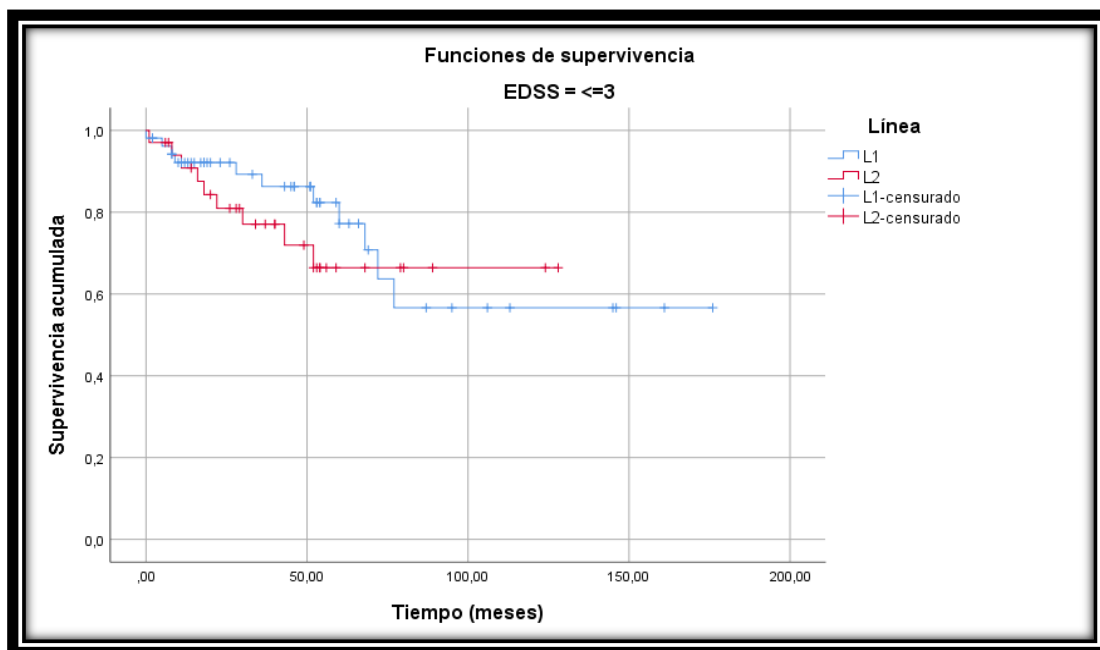
		Línea 1	Línea 2	P
EDSS $\leq 3,5$	Nº Procesos	53	34	
	Procesos en Mujeres N (%)	41 (77%)	25 (74%)	0,684*
	Procesos en Hombres N (%)	12 (23%)	9 (26%)	
	Edad Comienzo FME (años) Mediana (RIC)	36 (32-44)	36 (28-40)	0,339**
	Duración EM (años) Mediana (RIC)	3 (2-7)	5,5 (3-11)	0,048**
EDSS ≥ 4	Nº Procesos	12	16	
	Procesos en Mujeres N (%)	7 (58%)	12 (75%)	0,432*
	Procesos en Hombres N (%)	5 (42%)	4 (25%)	
	Edad Comienzo FME (años) Mediana (RIC)	46,5 (40-52)	40 (37-44)	0,119**
	Duración EM (años) Mediana (RIC)	12,5 (8-18)	8 (6-13)	0,057**

FME: Fármaco modificador de la enfermedad; **RIC:** Rango intercuartílico; **EM:** Esclerosis Múltiple; p* calculada con χ^2 ; p** calculada con U de Mann-Whitney

Las curvas de supervivencia encontradas para $EDSS \leq 3,5$ se muestran en la figura 30, mientras que las curvas para $EDSS \geq 4$ se muestran en la figura 31.

Como se puede observar, la persistencia según línea de tratamiento es diferente dependiendo de la discapacidad (EDSS), llegando a resultados bien diferenciados. Para los pacientes que al comienzo del FME tenían una discapacidad leve ($EDSS \leq 3,5$), la línea 1 presentó una mayor duración del tratamiento frente a la línea 2, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

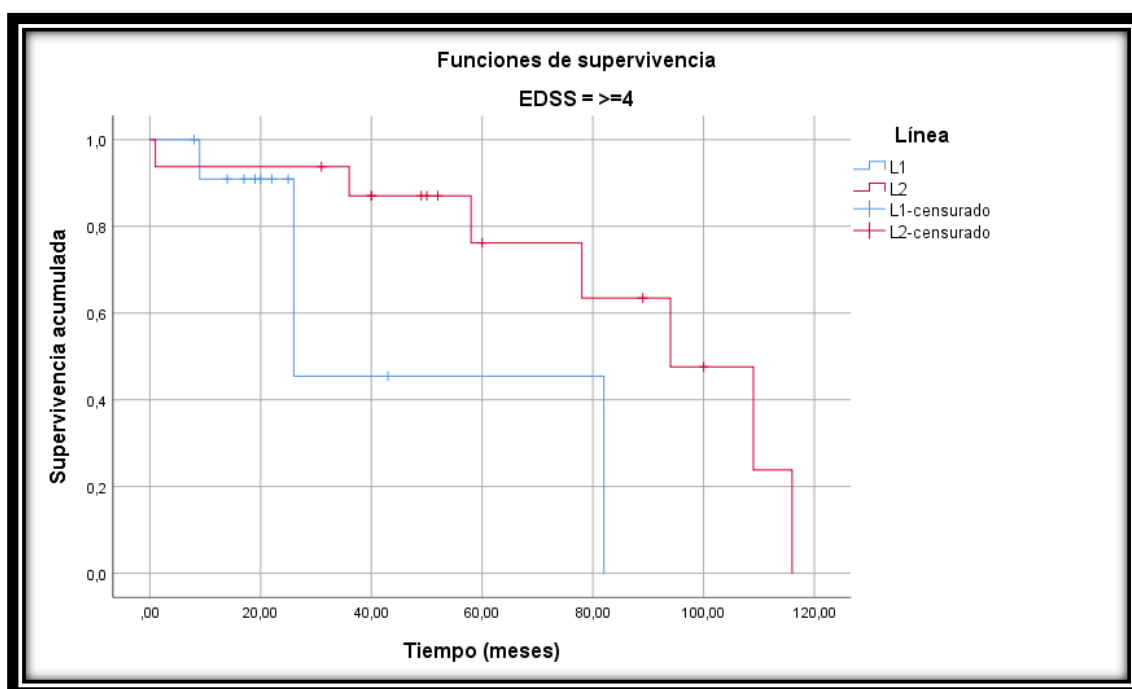
Figura 30. Persistencia en pacientes pretratados con $EDSS \leq 3,5$



Línea 1: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato, teriflunomida. **Línea 2:** natalizumab y fingolimod

Sin embargo, en los pacientes con mayor grado de discapacidad ($EDSS \geq 4$), se encontró que la línea 2 era más persistente que la línea 1 con significancia estadística en la prueba de Log-Rank ($p=0,048$) y rozando la significancia en las pruebas de Breslow ($p=0,081$) y de Tarone-Ware ($p=0,068$).

Figura 31. Persistencia en pacientes pretratados con EDSS ≥ 4



Línea 1: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato, teriflunomida. **Línea 2:** natalizumab y fingolimod

En la tabla 82 se presentan los resultados obtenidos para la persistencia en función de la línea de tratamiento (línea 1 y línea 2) y del grado de discapacidad de los pacientes. Los FME de línea 1 incluían: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida. Los FME de línea 2 eran natalizumab y fingolimod. Se observa para los pacientes con discapacidad leve ($EDSS \leq 3,5$), la persistencia es mayor para los FME de línea 1. Sin embargo, para los pacientes con grado de discapacidad moderado o grave ($EDSS \geq 4$), la persistencia es mayor para los FME de línea 2.

Tabla 82. Persistencia en meses según EDSS y línea de tratamiento.

		IC 95 %			
		Duración (meses)	Desv. Error	Límite Inferior	Límite Superior
EDSS $\leq 3,5$	L1	122,0	13,6	95,4	148,6
	L2	93,7	9,6	74,9	112,5
	Global	122,0	10,4	101,6	142,4
EDSS ≥ 4	L1	49,9	15,4	19,8	80,0
	L2	87,2	10,1	67,4	106,9
	Global	78,8	8,8	61,6	96,1

Línea 1: IFN, acetato de glatirámico, dimetilfumarato y teriflunomida; **Línea 2:** natalizumab y fingolimod

Discusión.

La población incluida en este estudio de persistencia no presentaba diferencias significativas en cuanto al sexo. Sí hubo significación estadística en cuanto a los procesos pretratados: los pacientes en tratamiento con los fármacos de segunda línea natalizumab y fingolimod habían sido tratados previamente con otro FME. Este hecho, también explica la diferencia entre el grado de discapacidad al comienzo del tratamiento y el tiempo de desarrollo de la enfermedad (los pacientes tratados con los FME de 2ª línea tenían mayor EDSS y llevaban más tiempo de evolución de la enfermedad).

En cuanto al estudio de persistencia por FME, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, el FME con mayor persistencia fue el IFN beta 1a IM. Este hallazgo coincide con la investigación publicada por la Dra. Alañón Pardo¹⁵⁵ del Hospital General de Ciudad Real.

En nuestra investigación, la persistencia según línea de tratamiento fue diferente en función del grado de discapacidad de los pacientes de EM. Para los pacientes que al comienzo del FME tenían un EDSS más bajo ($EDSS < 4$), los FME de primera línea presentaron una mayor duración del tratamiento frente a los FME de segunda línea, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en los pacientes con un EDSS moderado ($EDSS > 4$), los pacientes tratados con FME de segunda línea era más persistentes que los tratados con FME de primera línea, encontrando significancia estadística.

El análisis de persistencia en práctica clínica habitual muestra que es mayor en pacientes naïve que en los pretratados. Esto coincide con lo publicado anteriormente en la literatura^{146,155–157}.

6. CONCLUSIONES

1. Los fármacos modificadores de la enfermedad suponen el mayor coste dentro de los costes directos de la EM. En cuanto a los costes indirectos, se ha demostrado un incremento del coste de la Incapacidad Temporal e Incapacidad Permanente a lo largo del periodo de estudio. Es fundamental tratar a los pacientes de forma precoz para disminuir los brotes y frenar la progresión de la discapacidad asociada a la enfermedad.
2. En nuestra investigación, la FM de MP oral a altas dosis ha resultado una alternativa coste-efectiva frente a la MP IV para el tratamiento de los brotes de EM. La FM oral permite una administración más simple y menos invasiva, más conveniente para el paciente y supone un ahorro económico en costes y logística. Con esta FM, la Farmacia Hospitalaria puede contribuir a la sostenibilidad del sistema gracias a la optimización de los costes del tratamiento de los brotes de EM.
3. El uso de fampridina permite a casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio mejorar su capacidad de la marcha, disminuir la espasticidad y la fatiga, con un perfil de efectos adversos muy favorable. En nuestra opinión, es una opción costo-efectiva que sin duda contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes con EM de la GAI de Guadalajara.
4. El coste global de la EM en el AGI de Guadalajara aumentó durante el periodo de estudio pasando de 1,7 millones de euros en 2012 (146 pacientes) a 2,5 millones de euros en 2016 (179 pacientes).
5. La encuesta de calidad de vida propia realizada a los pacientes con EM del AGI de Guadalajara muestra qué tras el diagnóstico, se produce un cambio drástico en la situación laboral (sólo la mitad de los pacientes con discapacidad leve tienen empleo y el 11% tienen reconocida una invalidez).
6. El análisis del tiempo de ocio y hábito de vacaciones muestran el impacto negativo sobre la calidad de vida que la enfermedad tiene en los pacientes.
7. En el AGI de Guadalajara al igual que en el resto de España, el cuidado informal de los pacientes con EM se provee fundamentalmente por la familia y se detecta una ausencia de servicios sociales adecuados y suficientes para atender a estos pacientes.

8. Tras el análisis de calidad de vida utilizando el cuestionario validado MSQoL-54 se observa que las mayores diferencias a nivel de la subescala física y mental se obtienen entre los pacientes con discapacidad leve y moderada.
9. Los fármacos modificadores de la enfermedad producen una disminución en la tasa anualizada de brotes y de la progresión de la discapacidad medida según la escala EDSS.
10. El análisis con datos de vida real muestra que la persistencia con los fármacos modificadores de la enfermedad es mayor en los pacientes naïve que en los pacientes pretratados.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Río J, Montalbán X. [Current description of multiple sclerosis]. *Med Clin (Barc)*. diciembre de 2014;143 Suppl 3:3-6.
2. Myhr K-M. Diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2008;188:12-21.
3. Jobin C, Larochelle C, Parpal H, Coyle PK, Duquette P. Gender issues in multiple sclerosis: an update. *Womens Health Lond Engl*. noviembre de 2010;6(6):797-820.
4. Who Gets MS? : National Multiple Sclerosis Society [Internet]. [citado 11 de julio de 2017]. Disponible en: <http://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Who-Gets-MS>
5. AtlMS_BroEn.indd - 9789241563758_eng.pdf [Internet]. [citado 9 de julio de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43968/1/9789241563758_eng.pdf
6. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 9 de septiembre de 2014;83(11):1022-4.
7. INEbase / Sociedad /Salud /Encuestas sobre discapacidades / Resultados/ Encuesta 2008 [Internet]. [citado 9 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176782&menu=resultados&secc=1254736194716&idp=1254735573175
8. Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf [Internet]. [citado 9 de julio de 2017]. Disponible en: http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf
9. Bártulos Iglesias M, Marzo Sola ME, Estrella Ruiz LA, Bravo Anguiano Y. Epidemiological study of multiple sclerosis in La Rioja. *Neurol Barc Spain*. diciembre de 2015;30(9):552-60.
10. brochure-just-the-facts.pdf [Internet]. [citado 9 de julio de 2017]. Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/nationalmssociety/media/msnationalfiles/brochures/brochure-just-the-facts.pdf>
11. ¿Qué es la Esclerosis Múltiple y la Neuromielitis Óptica? [Internet]. [citado 9 de julio de 2017]. Disponible en: <https://fundaciongaem.org/afectados/>
12. Grytten N, Aarseth JH, Lunde HMB, Myhr KM. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. enero de 2016;87(1):100-5.
13. Kingwell E, Zhu F, Marrie RA, Fisk JD, Wolfson C, Warren S, et al. High incidence and increasing prevalence of multiple sclerosis in British Columbia, Canada: findings from over two decades (1991-2010). *J Neurol*. octubre de 2015;262(10):2352-63.
14. Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current and future algorithms. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:35-8.

15. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain J Neurol.* abril de 2007;130(Pt 4):1089-104.
16. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, Carassiti D, Radotra B, Gentleman SM, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* septiembre de 2011;134(Pt 9):2755-71.
17. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 8 de diciembre de 2011;365(23):2188-97.
18. Chang A, Staugaitis SM, Dutta R, Batt CE, Easley KE, Chomyk AM, et al. Cortical remyelination: a new target for repair therapies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* diciembre de 2012;72(6):918-26.
19. Wingerchuk DM. Environmental factors in multiple sclerosis: Epstein-Barr virus, vitamin D, and cigarette smoking. *Mt Sinai J Med N Y.* abril de 2011;78(2):221-30.
20. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* junio de 2007;61(6):504-13.
21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 de diciembre de 2006;296(23):2832-8.
22. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS One.* 13 de enero de 2011;6(1):e16149.
23. Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Ann Neurol.* marzo de 2006;59(3):499-503.
24. Barcellos LF, Oksenberg JR, Begovich AB, Martin ER, Schmidt S, Vittinghoff E, et al. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am J Hum Genet.* marzo de 2003;72(3):710-6.
25. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 15 de julio de 2014;83(3):278-86.
26. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* noviembre de 1983;33(11):1444-52.
27. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* julio de 1995;45(7):1268-76.
28. Jiang H, Milo R, Swoveland P, Johnson KP, Panitch H, Dhib-Jalbut S. Interferon beta-1b reduces interferon gamma-induced antigen-presenting capacity of human glial and B cells. *J Neuroimmunol.* agosto de 1995;61(1):17-25.

29. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* marzo de 1996;39(3):285-94.
30. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet Lond Engl.* 7 de noviembre de 1998;352(9139):1498-504.
31. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol.* marzo de 1996;39(3):285-94.
32. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology.* abril de 1993;43(4):655-61.
33. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 de marzo de 2006;354(9):899-910.
34. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2010;362(5):387-401.
35. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 4 de febrero de 2010;362(5):402-15.
36. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 de septiembre de 2012;367(12):1098-107.
37. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 20 de septiembre de 2012;367(12):1087-97.
38. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 6 de octubre de 2011;365(14):1293-303.
39. Vermersch P, Czlonskowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mayo de 2014;20(6):705-16.
40. Fampridina (Fampyra®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
41. Interferón-β1a SC (Rebif® 22) .Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf

42. Interferón-β1a IM (Avonex®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf
43. Interferón-β1b SC (Betaferon®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf
44. Acetato de Glatiramero (Copaxone® 20 mg/ml). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=79515>
45. Natalizumab (Tysabri®). Ficha técnica [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf
46. Fingolimod (Gilenya®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002202/WC500104528.pdf
47. Dimetilfumarato (Tecfidera®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf
48. Teriflunomida (Aubagio®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
49. Interferón-β1a pegilado (Plegridy®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf
50. Alemtuzumab (Lemtrada®). Ficha técnica. [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf
51. Cladribina (Mavenclad®). Ficha técnica. [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf
52. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Cladribina (Mavenclad) en Esclerosis Múltiple. [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018 jun p. 6. Report No.: IPT, 20/2018. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf>
53. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico. Ocrelizumab (Ocrevus®). [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 ene p. 9. Report No.: IPT 4/2019. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ocrelizumab-Ocrevus-esclerosis-multiple.pdf>

54. Ocrelizumab (Ocrevus®). Ficha técnica. [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171231001/FT_1171231001.pdf
55. Kieseier BC, Stüve O. Multiple sclerosis: combination therapy in MS--still a valid strategy. *Nat Rev Neurol*. 18 de octubre de 2011;7(12):659-60.
56. McGinley M, Fox RJ. Prospects of siponimod in secondary progressive multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418788013.
57. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs*. octubre de 2018;78(15):1549-66.
58. Olsson T, Boster A, Fernández Ó, Freedman MS, Pozzilli C, Bach D, et al. Oral ponesimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised phase II trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. noviembre de 2014;85(11):1198-208.
59. Connick P, De Angelis F, Parker RA, Plantone D, Doshi A, John N, et al. Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial (MS-SMART): a multiarm phase IIb randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of three neuroprotective drugs in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ Open*. 30 de agosto de 2018;8(8):e021944.
60. Baldassari LE, Fox RJ. Therapeutic Advances and Challenges in the Treatment of Progressive Multiple Sclerosis. *Drugs*. octubre de 2018;78(15):1549-66.
61. Tourbah A, Gout O, Vighetto A, Deburghgraeve V, Pelletier J, Papeix C, et al. MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *CNS Drugs*. julio de 2018;32(7):661-72.
62. Khan F, Amatya B, Turner-Stokes L. Symptomatic therapy and rehabilitation in primary progressive multiple sclerosis. *Neurol Res Int*. 2011;2011:740505.
63. Fernández Ó. [Future challenges in multiple sclerosis]. *Med Clin (Barc)*. diciembre de 2014;143 Suppl 3:44-7.
64. Owens GM. Economic burden of multiple sclerosis and the role of managed care organizations in multiple sclerosis management. *Am J Manag Care*. junio de 2016;22(6 Suppl):s151-158.
65. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Jönsson B. Costs and quality of life in multiple sclerosis in Europe: method of assessment and analysis. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. septiembre de 2006;7 Suppl 2:S5-13.
66. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sánchez-Solís O, Pérez-Miranda J, et al. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. septiembre de 2006;7 Suppl 2:S65-74.
67. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 25 de octubre de 2008;372(9648):1502-17.
68. J R. Value based pricing: can it work? - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 9 de julio de 2018]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raftery+J.+Value+base+pricing%3A+can+it+work%3F>

69. Casado MA, Echave M, Ruiz L, Oyagüez I. Evaluación económica de intervenciones sanitarias en esclerosis múltiple. Aplicación e interpretación a partir de estudios publicados de natalizumab. Rev Esp Econ Salud 2018 [Internet]. [citado 25 de junio de 2018];13(1):140-53. Disponible en: <http://www.economiadelasalud.com/pdf/V13N1/Original01EMnatalizumab.pdf>
70. SESCO 2015_Umbral C.O. AVAC.pdf [Internet]. [citado 9 de julio de 2018]. Disponible en: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3382aaa2-cb58-11e5-a9c5-a398589805dc/SESCO%202015_Umbral%20C.O.%20AVAC.pdf
71. Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. septiembre de 2006;7 Suppl 2:S24-33.
72. Naci H, Fleurence R, Birt J, Duhig A. Economic burden of multiple sclerosis: a systematic review of the literature. Pharmacoeconomics. 2010;28(5):363-79.
73. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. CNS Drugs. enero de 2015;29(1):71-81.
74. Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: a clinical cohort study with natural history comparator. Lancet Neurol. mayo de 2015;14(5):497-505.
75. Koeser L, McCrone P. Cost-effectiveness of natalizumab in multiple sclerosis: an updated systematic review. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. abril de 2013;13(2):171-82.
76. Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. mayo de 2014;15(4):353-62.
77. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Anten B, Ekman M, Jongen PJH, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. septiembre de 2006;7 Suppl 2:S55-64.
78. Kobelt G, Texier-Richard B, Lindgren P. The long-term cost of multiple sclerosis in France and potential changes with disease-modifying interventions. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. junio de 2009;15(6):741-51.
79. Oreja-Guevara C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Eriksson J, European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. agosto de 2017;23(2_suppl):166-78.
80. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. agosto de 2017;23(2_suppl):4-16.

81. Owens GM. Managed care aspects of managing multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. noviembre de 2013;19(16 Suppl):s307-312.
82. Sánchez-de la Rosa R, García-Bujalance L, Meca-Lallana J. Cost analysis of glatiramer acetate versus interferon- β for relapsing-remitting multiple sclerosis in patients with spasticity: the Escala study. *Health Econ Rev* [Internet]. 16 de octubre de 2015 [citado 26 de junio de 2017];5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4608957/>
83. Brandes DW, Raimundo K, Agashivala N, Kim E. Implications of real-world adherence on cost-effectiveness analysis in multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2013;16(4):547-51.
84. Sharac J, McCrone P, Sabes-Figuera R. Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis. *Drugs*. 10 de septiembre de 2010;70(13):1677-91.
85. Dee A, Hutchinson M, De La Harpe D. A budget impact analysis of natalizumab use in Ireland. *Ir J Med Sci*. junio de 2012;181(2):199-204.
86. Casado V, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Carmona O, Alonso L, Romero L, et al. [The costs of a multiple sclerosis relapse in Catalonia (Spain)]. *Neurol Barc Spain*. septiembre de 2006;21(7):341-7.
87. Casado V, Romero L, Gubieras L, Alonso L, Moral E, Martínez-Yelamos S, et al. An approach to estimating the intangible costs of multiple sclerosis according to disability in Catalonia, Spain. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. julio de 2007;13(6):800-4.
88. Piñol C. [Cost-effectiveness analysis of interferon beta-1b as treatment for patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis in Spain]. *Neurol Barc Spain*. mayo de 2016;31(4):247-54.
89. Casado Ruiz V. Estudio del coste de la esclerosis múltiple en el Baix Llobregat. Análisis en función de la discapacidad. [Internet] [Ph.D. Thesis]. Universitat de Barcelona; 2008 [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/1097>
90. Aymerich M, Guillaumon I, Perkal H, Nos C, Porcel J, Berra S, et al. [Spanish adaptation of the disease-specific questionnaire MSQOL-54 in multiple sclerosis patients]. *Neurol Barc Spain*. mayo de 2006;21(4):181-7.
91. Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. junio de 1995;4(3):187-206.
92. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine*. 15 de diciembre de 2000;25(24):3130-9.
93. BOE. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [Internet]. [citado 20 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/1999/12/13/15>
94. BOE-A-2018-10751.pdf [Internet]. [citado 20 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2018/07/30/pdfs/BOE-A-2018-10751.pdf>
95. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for

Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes. 26 de febrero de 2004;2:12.

96. Objetivos - BiblioPRO [Internet]. [citado 2 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.bibliopro.org/que-es/index.html>
97. BOE. Real Decreto Ley 8/2010, de 20 de mayo, por el que se adoptan medidas extraordinarias para la reducción del déficit público [Internet]. Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2010. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>
98. AEMPS. NATALIZUMAB (▼TYSABRI): NUEVAS RECOMENDACIONES PARA MINIMIZAR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/en/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/docs/NI-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.pdf
99. AEMPS. FINGOLIMOD (▼GILENYA): NUEVAS CONTRAINDICACIONES DE USO EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CARDIACA SUBYACENTE Y RECOMENDACIONES DE REVISIONES DERMATOLÓGICAS [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_11-2017-gilenya.pdf
100. AEMPS. DIMETILFUMARATO (TECFIDERA®): NUEVAS RECOMENDACIONES DE USO PARA PREVENIR EL RIESGO DE LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP) [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2015. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2015/docs/NI-MUH_FV_11-Dimetilfumarato.pdf
101. Ficha técnica Teriflunomida (Aubagio). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. pdf [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
102. Instituto Nacional de Estadística. Tabla6061 [Internet]. [citado 12 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=6061>
103. Seguridad Social: Prestaciones / Pensiones de Trabajadores [Internet]. [citado 12 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.seg-social.es/wps/portal/wss/internet/Trabajadores/PrestacionesPensionesTrabajadores/10952/28362/28365>
104. Documento PEN-05. Pensiones contributivas del Sistema de la Seguridad Social. [Internet]. Ministerio de Empleo y Seguridad Social.; Disponible en: <http://www.mitramiss.gob.es/estadisticas/ANUARIO2012/PEN/index.htm>
105. García Merino A, Ramón Ara Callizo J, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consensus statement on the treatment of multiple sclerosis by the Spanish Society of Neurology in 2016. Neurol Barc Spain. marzo de 2017;32(2):113-9.

106. Prieto González JM. [Treatment of multiple sclerosis symptoms and exacerbations]. *Med Clin (Barc)*. diciembre de 2014;143 Suppl 3:39-43.
107. Comi G, Radaelli M. Oral corticosteroids for multiple sclerosis relapse. *Lancet Lond Engl*. 5 de septiembre de 2015;386(9997):937-9.
108. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, Beyene J. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 12 de diciembre de 2012;12:CD006921.
109. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 5 de septiembre de 2015;386(9997):974-81.
110. Luo W, Han M, Wei C, Liu B, Du Y. Oral versus intravenous steroid therapy for relapses in patients with multiple sclerosis: an updated meta-analysis of six randomized controlled trials. *MEDICALEXPRESS*. 2017;4(2).
111. Vermersch P, Hobart J, Dive-Pouletty C, Bozzi S, Hass S, Coyle PK. Measuring treatment satisfaction in MS: Is the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication fit for purpose? *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. abril de 2017;23(4):604-13.
112. Ramo Tello C. Megadosis de metilprednisolona oral frente a intravenosa para el brote de esclerosis múltiple. Comparación de la eficacia clínica y radiológica [Internet]. Universitat Autònoma de Barcelona; 2013. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=79535>
113. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. mayo de 2014;20(6):717-25.
114. Pascual AM, Boscá I, Escutia M, Bernat A, Coret F, Casanova B. [Prospective assessment of the treatment of multiple sclerosis relapses with oral high-dose methylprednisolone: response and tolerability data]. *Neurol Barc Spain*. marzo de 2008;23(2):73-7.
115. Grau-López L, Teniente-Serra A, Tintoré M, Rovira A, Ramió-Torrenta L, Brieva L, et al. Similar biological effect of high-dose oral versus intravenous methylprednisolone in multiple sclerosis relapses. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. abril de 2015;21(5):646-50.
116. Martinelli V, Rocca MA, Annovazzi P, Pulizzi A, Rodegher M, Martinelli Boneschi F, et al. A short-term randomized MRI study of high-dose oral vs intravenous methylprednisolone in MS. *Neurology*. 1 de diciembre de 2009;73(22):1842-8.
117. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Kindundu CM, Selchen DH. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in multiple sclerosis: the costs and utilities of MS patients in Canada. *J Popul Ther Clin Pharmacol J Ther Popul Pharmacologie Clin*. 2012;19(1):e11-25.
118. Karampampa K, Gustavsson A, Miltenburger C, Eckert B. Treatment experience, burden and unmet needs (TRIBUNE) in MS study: results from five European countries. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. junio de 2012;18(2 Suppl):7-15.

119. Horta-Hernández AM, Esaclera-Izquierdo B, Yusta-Izquierdo A, Martín-Alcalde E, Blanco-Crespo M, Álvarez-Nonay A, et al. High-dose oral methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: cost-minimisation analysis and patient's satisfaction. *Eur J Hosp Pharm* [Internet]. 28 de abril de 2018; ejhpharm-2018-001499. Disponible en: <http://ejhp.bmj.com/content/early/2018/04/28/ejhpharm-2018-001499.abstract>
120. Mathiesen HK, Sorensen PS. Prolonged-release fampridine improves walking in a proportion of patients with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 1 de diciembre de 2013 [citado 16 de junio de 2018];13(12):1309-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1586/14737175.2013.859523>
121. A DJ and B. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 16 de junio de 2018]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=.+Dalfampridine%3A+a+brief+review+of+it+s+mechanism+of+action+and+efficacy+as+a+treatment+to+improve+walking+in+patients+with+multiple+sclerosis.+Curr+Med+Res+Opin+2011%3B27\(7\)%3A1415-23](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=.+Dalfampridine%3A+a+brief+review+of+it+s+mechanism+of+action+and+efficacy+as+a+treatment+to+improve+walking+in+patients+with+multiple+sclerosis.+Curr+Med+Res+Opin+2011%3B27(7)%3A1415-23)
122. Coleman CI, Sidovar MF, Roberts MS, Kohn C. Impact of Mobility Impairment on Indirect Costs and Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis. *PLOS ONE* [Internet]. 23 de enero de 2013 [citado 31 de mayo de 2018];8(1):e54756. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0054756>
123. M Y. The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 31 de mayo de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yildiz+M.+The+impact+of+slower+walking+speed+on>
124. Ficha técnica Fampyra (fampridina) Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios.pdf [Internet]. [citado 30 de agosto de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
125. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 28 de febrero de 2009;373(9665):732-8.
126. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. octubre de 2010;68(4):494-502.
127. Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, Reingold SC. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 1999;5(4):244-50.
128. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 16 de abril de 2013;80(16):1509-17.
129. BOE. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Agencia Estatal Bol Of Estado [Internet]. 2009; Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

130. Biogen comercializará fampridina en España a través de un acuerdo de riesgo compartido [Internet]. www.elglobal.net. [citado 23 de junio de 2018]. Disponible en: http://www.elglobal.net/hemeroteca/biogen-comercializara-fampridina-en-espana-a-traves-de-un-acuerdo-de-riesgo-compartido-GYEG_775517
131. Marzal-Alfaro MB, Barbero MLM, Domínguez JG, Romero-Delgado F, Ginés MLM, Herranz A, et al. Impact of fampridine on quality of life: clinical benefit in real-world practice. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;ejhpharm–2016.
132. Stellmann J-P, Jlussi M, Neuhaus A, Lederer C, Daumer M, Heesen C. Fampridine and real-life walking in multiple sclerosis: Low predictive value of clinical test for habitual short-term changes. *J Neurol Sci*. 15 de septiembre de 2016;368:318-25.
133. Rabadi MH, Kreymborg K, Vincent AS. Sustained-Release Fampridine (4-Aminopyridine) in Multiple Sclerosis: Efficacy and Impact on Motor Function. *Drugs RD* [Internet]. 1 de septiembre de 2013 [citado 16 de junio de 2018];13(3):175-81. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40268-013-0020-x>
134. MR et al. Improved patient-reported health impact of multiple sclerosis: The ENABLE study of PR-fampridine. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 15 de junio de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26447066>
135. Ramió-Torrentà L, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Casanova-Estruch B, Fernández O, García-Merino JA, et al. A guide to treating gait impairment with prolonged-release fampridine (Fampyra®) in patients with multiple sclerosis. *Neurol Barc Spain*. 9 de febrero de 2016;
136. Flisher, L, Christofi, G, Koch, M. PR-Fampridine improves walking and quality of life in people with MS. A pragmatic observational study. En: *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*. Boston (USA): SAGE PUBLICATIONS LTD.; 2014. p. 1004. (No. 7; vol. 20).
137. Hupperts R, Lycke J, Short C. Walking ability and balance in patients with multiple sclerosis treated with prolonged-release fampridine: randomized, double-blind MOBILE Study. En: *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*. Boston (USA); 2014.
138. Kingwell E, Marriott JJ, Jetté N, Pringsheim T, Makhani N, Morrow SA, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* [Internet]. 26 de septiembre de 2013 [citado 26 de junio de 2017];13:128. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856596/>
139. Estadísticas - OECD [Internet]. [citado 15 de julio de 2018]. Disponible en: <https://www.oecd.org/centrodemexico/estadisticas/>
140. Sterz C, Ellenberger D, Meißner H, Friede T, Peter F. Employment-associated factors in multiple sclerosis: Results of a cross-sectional study in Germany. *Edorium J Disabil Rehabil* [Internet]. 29 de abril de 2016 [citado 17 de julio de 2018];2:24-33. Disponible en: <http://www.edoriumjournals.com/ej/dr/archive/2016-archive/100008D05CS2016-sterz/index.php>
141. Kobelt G, Eriksson J, Phillips G, Berg J. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. agosto de 2017;23(2_suppl):4-16.

142. Vickrey BG, Lee L, Moore F, Moriarty P. EDSS Change Relates to Physical HRQoL While Relapse Occurrence Relates to Overall HRQoL in Patients with Multiple Sclerosis Receiving Subcutaneous Interferon β -1a. *Mult Scler Int*. 2015;2015:631989.
143. Twork S, Wiesmeth S, Spindler M, Wirtz M, Schipper S, Pöhlau D, et al. Disability status and quality of life in multiple sclerosis: non-linearity of the Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Health Qual Life Outcomes*. 7 de junio de 2010;8:55.
144. Sistiaga A, Castillo-Triviño T, Aliri J, Gaztañaga M, Acha J, Arruti M, et al. [Cognitive performance and quality of life in multiple sclerosis in Gipuzkoa]. *Rev Neurol*. 16 de abril de 2014;58(8):337-44.
145. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. *Mult Scler Relat Disord*. julio de 2016;8:78-85.
146. Zhornitsky S, Greenfield J, Koch MW, Patten SB, Harris C, Wall W, et al. Long-term persistence with injectable therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-year observational cohort study. *PloS One*. 2015;10(4):e0123824.
147. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. febrero de 2008;11(1):44-7.
148. Caetano PA, Lam JMC, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther*. septiembre de 2006;28(9):1411-24; discussion 1410.
149. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: the importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence*. 4 de febrero de 2010;4:1-9.
150. Sabaté E, World Health Organization, editores. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva: World Health Organization; 2003. 198 p.
151. Bruce JM, Hancock LM, Arnett P, Lynch S. Treatment adherence in multiple sclerosis: association with emotional status, personality, and cognition. *J Behav Med*. junio de 2010;33(3):219-27.
152. O'Rourke KET, Hutchinson M. Stopping beta-interferon therapy in multiple sclerosis: an analysis of stopping patterns. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. febrero de 2005;11(1):46-50.
153. Kleinman NL, Beren IA, Rajagopalan K, Brook RA. Medication adherence with disease modifying treatments for multiple sclerosis among US employees. *J Med Econ*. 2010;13(4):633-40.
154. Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. febrero de 2007;10(1):3-12.
155. Alañón Pardo M, Áreas del Águila V, Rodríguez Martínez, M. Persistencia al tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con esclerosis múltiple: seguimiento

farmacoterapéutico. Serv Farm Hosp Gen Univ Ciudad R Rev OFIL-ILAPHAR. enero de 2018;28(3):238-46.

156. Oleen-Burkey M, Cyhaniuk A, Swallow E. Retrospective US database analysis of persistence with glatiramer acetate vs. available disease-modifying therapies for multiple sclerosis: 2001-2010. BMC Neurol. 14 de enero de 2014;14:11.
157. Vicente Iturbe C, Ara Callizo JR, Huarte Lacunza R, Navarro Aznárez H, Serrano Mislata N, Rabanaque Hernández MJ. [Discontinuation and long-term adherence to beta interferon therapy in patients with multiple sclerosis]. Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Espanola Farm Hosp. abril de 2012;36(2):77-83.

8. ANEXOS

ANEXO 1. ESCALA DE DISCAPACIDAD DE KURTZKE (EDSS)

0	Exploración neurológica normal (grado cero en todos los sistemas funcionales (SF), se acepta función cerebral de grado 1)
1,0	Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral)
1,5	Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado en cualquier función que no sea la cerebral)
2,0	Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos, y 0 ó 1 en el resto)
2,5	Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en dos SF y 0 ó 1 en el resto)
3,0	Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 ó 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 ó 4 SF y 0 ó 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulaci3n
3,5	Plena capacidad de deambulaci3n con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 ó 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 ó 1 en el resto)
4,0	Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda, autosuficiencia durante un per3odo m3ximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o bien una combinaci3n de grados menores que exceden los l3mites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso
4,5	Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda durante gran parte del d3a; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda m3nima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 ó 1 en el resto) o una combinaci3n de grados menores que excedan los l3mites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso
5,0	Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad suficientemente grave para afectar a la actividad diaria habitual (equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto, o una combinaci3n que supere las especificaciones del punto 4,0)
5,5	Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual (equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 ó 1 en el resto o una combinaci3n de grados menores que suelen superar a los del punto 4,0)
6,0	Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bast3n, muleta o cors3) para andar unos 100 metros con o sin descanso (equivalente a combinaciones de m3s de dos grados 3+ en los SF)
6,5	Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o cors3) para andar unos 20 metros sin descansar (equivalente a combinaciones de m3s de dos grados 3+ en los SF)
7,0	Incapacidad de andar m3s de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias (equivalente a combinaciones de m3s de un grado 4+ en los SF y, muy raramente, a un grado de 5 de la funci3n piramidal 3nicamente)
7,5	Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en la silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque

	no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor (equivale a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF)
8,0	Limitado esencialmente a estar en la cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente (equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas)
8,5	Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal (equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas)
9,0	Parcialmente encamado y no válido; puede comunicarse y comer (equivale a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas)
9,5	Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente, comer y deglutir (equivale a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas)
10,0	Muerte por Esclerosis Múltiple

ANEXO 2. SOLICITUD APROBACIÓN CEIC GAI GUADALAJARA

Se solicita la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara para realizar el trabajo de investigación titulado “Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área sanitaria de Guadalajara” con el objetivo de hacer la Tesis Doctoral.

En dicho estudio se incluirán los pacientes con esclerosis múltiple atendidos por el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Guadalajara.

Se adjunta resumen del proyecto de investigación.

Esperando una respuesta por su parte,

Les saluda atentamente

Fdo. Ana M^a Horta Hernández
Jefe de Servicio de Farmacia

ANEXO 3 APROBACIÓN CEIC GAI GUADALAJARA



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de Guadalajara ha recibido para su valoración el proyecto de investigación P04/2016

TÍTULO:

Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara.

INVESTIGADORA: Dña. Ana María Horta Hernández del Servicio de Farmacia.

El Comité Ético de Investigación Clínica ha valorado el proyecto antedicho en su sesión del **23/02/2016** y ha decidido que queda:


APROBADO

Guadalajara a, 23/02/2016




Fdo. Dña. Teresa Tejedor De Pedro
SECRETARIA DEL C.E.I.

ANEXO 4 SOLICITUD INFORMACIÓN GERENCIA DE INSPECCIÓN SESCAM



C/ Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara
Teléfono 949 20 92 00 Fax 949 20 92 18



JUNTA DE COMUNIDADES DE CASTILLA-LA MANCHA
REGISTRO INTERNO
HOSPITAL UNIVERSITARIO
GUADALAJARA
07 FEB. 2017
Anotación nº 21898

Guadalajara, 7 de Febrero de 2017

Att. D. Roberto Sabrido

Gerencia de Coordinación e Inspección del SESCAM

Solicito aprobación por parte de la Gerencia de Coordinación e Inspección del SESCAM para poder completar el trabajo de investigación titulado *"Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área sanitaria de Guadalajara"* con el objetivo de hacer la Tesis Doctoral.

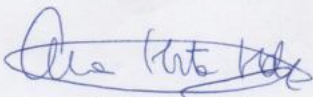
En dicho estudio se incluirán los pacientes con esclerosis múltiple (EM) atendidos por el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Guadalajara. El objetivo de este trabajo es conocer el coste real de la EM en el área sanitaria de Guadalajara. Se analizarán los costes directos (medicación, recursos sanitarios) y los indirectos o intangibles (costes no médicos, cuidados informales, pérdida de productividad).

Los costes de la discapacidad asociada a la esclerosis múltiple en la provincia de Guadalajara se calcularán solicitando información a la Inspección del Área, para lo que solicito su Vº Bº.


Se adjunta resumen del proyecto de investigación, que fue presentado y aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara con fecha 23 de febrero de 2016.

Esperando una respuesta por su parte,

Le saluda atentamente



Fdo. Ana Mª Horta Hernández
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Guadalajara



ANEXO 5 APROBACIÓN GERENCIA DE INSPECCIÓN SESCAM

	<table border="1"><tr><td>CASTILLA - LA MANCHA REGISTRO INTERNO SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA-LA MANCHA Gerencia de Coordinación e Inspección</td></tr><tr><td>6 MAR 2017</td></tr><tr><td>Anotación N° 39810</td></tr></table>	CASTILLA - LA MANCHA REGISTRO INTERNO SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA-LA MANCHA Gerencia de Coordinación e Inspección	6 MAR 2017	Anotación N° 39810
CASTILLA - LA MANCHA REGISTRO INTERNO SERVICIO DE SALUD DE CASTILLA-LA MANCHA Gerencia de Coordinación e Inspección				
6 MAR 2017				
Anotación N° 39810				
<p>Toledo, 3 de marzo de 2017</p> <p>DE Gerencia de Coordinación e Inspección.</p> <p>A Hospital Universitario de Guadalajara. Jefe de Servicio de Farmacia. D^a Ana M^a Horta Hernández.</p> <p>N/ref.: RSB/RCV/jctr. Gerencia de Coordinación e Inspección</p> <p>C/ Cervantes, 4 - 45071 Toledo</p> <p>Asunto: Datos para trabajo de investigación.</p> <p>En contestación a su nota interior de fecha 7 de febrero de 2017, por la que se solicitaba aprobación de esta Gerencia para que se faciliten datos relacionados con la Incapacidad Temporal, al objeto de completar el trabajo de investigación "Análisis coste -efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara", y recibida la información complementaria que se solicito por esta Gerencia, le comunico que procedemos a recabar la información que precisa y que le remitiremos, advirtiéndole de que en la utilización de la misma debe guardar la debida confidencialidad de los datos, al objeto de cumplir con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.</p>				
<p>EL GERENTE DE COORDINACIÓN E INSPECCIÓN</p> <div style="text-align: center;"><p>Fdo.: Roberto Sabrido Bermúdez</p></div> <div style="text-align: center;"><p>Castilla-La Mancha</p><p>C/. Cervantes, 4 - 1º • 45071 TOLEDO</p></div>				

ANEXO 6: HOJA INFORMATIVA PACIENTES/CUIDADORES

Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara

INFORMACIÓN AL PACIENTE

Le invitamos a participar en este proyecto de investigación. Antes de que decida usted si quiere o no participar, queremos estar seguros de que entiende por qué hacemos este estudio y en qué consiste. Le rogamos que lea la siguiente información con atención, y no dude en preguntarnos todo aquello que no comprenda. Este estudio es anónimo, de manera que sus datos personales no quedarán reflejados en el mismo.

¿En qué consiste su participación en este estudio?

Este estudio pretende evaluar el coste-efectividad de los tratamientos empleados en los pacientes con esclerosis múltiple (EM) en el área sanitaria de Guadalajara. Para ello, se realizará un análisis de la información recogida en las historias clínicas de los pacientes con EM atendidos en nuestro hospital.

Uno de los objetivos de este estudio es evaluar la calidad de vida de los pacientes con EM. Para ello, le pasaremos una encuesta sencilla cuando acuda a recoger sus medicamentos para la EM al Servicio de Farmacia. Rellenar la encuesta no le llevará más de cinco minutos, pero si usted no dispone del tiempo necesario en este momento, puede llevársela a su domicilio y contactaremos telefónicamente con usted cuando nos indique para recoger los datos.

¿Qué haremos con la información recogida en este estudio?

Toda la información se guardará de forma anónima en un archivo informático protegido con contraseña, al que sólo podrá acceder el personal facultativo que participe en el estudio. Los resultados de todos los pacientes se analizarán y servirán para realizar una tesis doctoral. Así mismo, serán divulgados en congresos y revistas médicas.

¿Cuáles son mis derechos?

La participación en este estudio es totalmente voluntaria y usted es libre para decidir si quiere o no dar su consentimiento para participar en el mismo, sin tener que dar explicaciones y sin que ello afecte a la asistencia médica y a la atención farmacéutica que reciba en el futuro ni a su relación personal con los profesionales sanitarios que le atienden.

Se garantiza la confidencialidad, tanto en la recogida de datos del cuestionario como en la obtención de los resultados, según la legislación sobre protección de datos vigente en España, Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

No existe compensación económica por participar en el estudio, ni para los pacientes ni para los investigadores.

Para más información, puede dirigirse a cualquiera de los investigadores.

Este estudio ha recibido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Guadalajara.

Datos de la persona de contacto:

Ana M^a Horta Hernández

Jefe de Servicio de Farmacia

e-mail: amhorta@sescam.jccm.es

Tlf 949 20 92 21

Antonio Yusta Izquierdo

Jefe de Servicio de Neurología

e-mail: ayusta@sescam.jccm.es

Tlf: 949 20 92 00 Ext 69

ANEXO 7: CONSENTIMIENTO INFORMADO PACIENTES

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

**“Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área
Sanitaria de Guadalajara”**

D./Dña. (nombre y apellidos del paciente): _____
en caso de que el paciente sea menor de edad, nombre del tutor
legal: _____

Estoy conforme para participar en este estudio para el cual doy mi consentimiento

Firma del paciente

Firma del tutor legal

Fecha: ____/____/____

Firma del Farmacéutico:

Fecha: ____/____/____

ANEXO 8: CONSENTIMIENTO INFORMADO CUIDADORES

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS CUIDADORES QUE DESEEN PARTICIPAR EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN TITULADO:

“Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área Sanitaria de Guadalajara”

D./Dña. (nombre y apellidos del cuidador): _____

Estoy conforme para participar en este estudio para el cual doy mi consentimiento

Firma del cuidador

Fecha: ____/____/____

Firma del Investigador:

Fecha: ____/____/____

ANEXO 9: ENCUESTA PACIENTES

ENCUESTA PACIENTES ESCLEROSIS MULTIPLE

Marque la casilla correspondiente con una X

Paciente	
----------	--

Fecha de nacimiento		
Sexo	HOMBRE	
	MUJER	
ESTADO CIVIL		
Soltero		
Casado o con pareja		
Separado/divorciado		
Viudo		
NIVEL EDUCATIVO		
Sin estudios		
Primarios		
Secundarios o Formación Profesional		
Estudios Universitarios		

EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD	
SITUACIÓN LABORAL	
Estudiante	
Asalariado tiempo parcial (Nº horas semanales)	
Asalariado tiempo completo	
Autónomo	
Estaba buscando trabajo	
Desempleado	
Jubilado	
Ama de casa	
otros	
¿CON QUIÉN VIVÍA EN SU HOGAR?	
Vivía sólo/a	
vivía con esposo/a y/o hijos	
vivía con padres	
Vivía en una residencia	
Otros	
SITUACIÓN ECONÓMICA DEL PACIENTE	
Percibía un salario	
Percibía subsidio de desempleo	
Percibía pensión de invalidez	
Percibía pensión no contributiva	
Percibía otras ayudas (especificar tipo ayuda)	

EN EL MOMENTO ACTUAL	
SITUACIÓN LABORAL	
¿Ha cambiado su situación laboral?	SI
	NO
En caso afirmativo, marque su situación laboral actual	
Estudiante	
Asalariado tiempo parcial (Nº horas semanales)	
Asalariado tiempo completo	
Autónomo	
Estoy buscando trabajo	
Desempleado	
Jubilado	
Ama de casa	
Tengo invalidez laboral (especifique que tipo de invalidez y desde cuándo)	
He cambiado de puesto de trabajo	
Atribuye el cambio a la Esclerosis Múltiple	SI
	NO
¿HA CAMBIADO SU SITUACIÓN ECONÓMICA?	
Percibe un salario	
Percibe subsidio de desempleo	
Percibe pensión de invalidez	
Percibe pensión no contributiva	
Percibe otras ayudas (especificar tipo ayuda)	
¿CON QUIÉN VIVE EN SU HOGAR?	
Vivo sólo/a	
Vivo con esposo/a y/o hijos	
Vivo con padres	
Vivo en una residencia	
Otros	
¿HA PRECISADO DEBIDO A LA EM HACER ADAPTACIONES EN SU HOGAR?	
NO	
SI	RAMPAS
	ENSANCHAMIENTO PUERTAS
	ADAPTACIÓN ASEO
He cambiado de domicilio	
EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS, RECIBE AYUDA DE:	
Nadie	
Cónyuge/pareja	
Padres	
Hermanos	
Hijos	
Ayuda externa facilitada por	otros familiares

	amigos/vecinos
	Otros organismos Oficiales
	Asociaciones
NECESITA PARA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS, LA UTILIZACIÓN DE:	
Prótesis	
Muletas	
Silla de ruedas	
Silla de ruedas con motor	
Otros (especificar)	
No necesito nada de lo anterior	
DEBIDO A LA ENFERMEDAD, ¿HA CAMBIADO SU HÁBITO DE VACACIONES?	
NO	
Voy menos tiempo	
He cambiado de destino	
Ya no voy de vacaciones	
Otros (especificar)	
DEBIDO A LA ENFERMEDAD, ¿HA CAMBIADO LAS ACTIVIDADES DE SU TIEMPO DE OCIO?	
NO	
Dedico menos tiempo a dichas actividades	
Dedico más tiempo a dichas actividades	
He cambiado el tipo de actividades	
No hago ninguna actividad	
A LO LARGO DEL ÚLTIMO AÑO	
¿Ha estado ingresado por la EM? ¿Cuántos días?	
¿Cuántos días ha estado de baja laboral por la EM?	
¿Cuántos días ha perdido de sus actividades cotidianas/tiempo libre/vacaciones por la EM?	
¿Cuántas veces ha consultado a su médico de cabecera por la EM?	
¿Cuántas veces ha acudido a Urgencias por la EM?	
¿Cuántas veces ha acudido al Neurólogo?	
¿Cuántas veces ha acudido a otros especialistas?	
¿Cuántos días ha realizado rehabilitación física?	
A causa de su enfermedad, ¿Cuántos s desplazamientos ha realizado en ambulancia?	
¿Y cuántos en otro vehículo diferente del suyo habitual (ej. taxi)?	



ANEXO 10: ENCUESTA CUIDADORES

ENCUESTA CUIDADORES PACIENTES ESCLEROSIS MULTIPLE

Marque la casilla correspondiente con una X

Paciente		
Datos del Cuidador		
Fecha de nacimiento		
Sexo	HOMBRE	
	MUJER	
ESTADO CIVIL		
Soltero		
Casado o con pareja		
Separado/divorciado		
Viudo		
NIVEL EDUCATIVO		
Sin estudios		
Primarios		
Secundarios o Formación Profesional		
Estudios Universitarios		
SITUACIÓN LABORAL		
Estudiante		
Asalariado tiempo parcial		
Asalariado tiempo completo		
Autónomo		
Estoy buscando trabajo		
Desempleado		
Jubilado		
Ama de casa		
otros		
PARENTESCO CON EL PACIENTE		
Padre/Madre		
Hijo/a		
Hermano/a		
Cónyuge/Pareja		
Otros		
¿CONVIVE CON EL PACIENTE?		
SI		
NO		
A temporadas		
¿CUÁNTOS AÑOS LLEVA CUIDANDO DEL PACIENTE?		
NÚMERO DE AÑOS		
¿CUÁNTAS HORAS DEDICA DIARIAMENTE AL CUIDADO DEL PACIENTE?		
Nº HORAS PERÍODO DIURNO		
Nº HORAS PERÍODO NOCTURNO		

¿RECIBE AYUDA PARA EL CUIDADO DEL PACIENTE?	
Nadie	
Otros familiares (especificar nº horas diarias)	
Otros cuidadores no pertenecientes al entorno familiar (especificar nº horas diarias)	
El paciente acude a un Centro de día/Residencia (especificar nº horas diarias y si es público o privado)	
EN EL MOMENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD, EL PACIENTE...	
Se vale solo con supervisión	
Precisa ayuda para preparar la comida y/o hacer compras y/o tomar la medicación	
Precisa ayuda para comer y/o vestirse y/o asearse	
DEBIDO A LA ENFERMEDAD DEL PACIENTE USTED...	
¿Ha cambiado su vida laboral? En caso afirmativo, detallar: ej. Cambio de puesto de trabajo/reducción jornada/baja laboral...	
DURANTE EL ÚLTIMO AÑO Y DEBIDO A LA ENFERMEDAD DEL PACIENTE...	
¿Cuántos días ha requerido estar de baja laboral?	
¿Cuántos días ha perdido de actividades cotidianas/tiempo libre/vacaciones?	
DATOS CLÍNICOS DEL CUIDADOR	
Enfermedades que padece	
Medicamentos que está recibiendo	

 Fundació IMIM

Sublicencia en BiblioPRO

Se le ha otorgado la sublicencia de *Cuestionario de Calidad de Vida específico de Esclerosis Múltiple MSQOL-54*

Estado de la sublicencia: Otorgada el 13 de February de 2017 a las 13:02

Válida hasta: 6 de January de 2018 a las 23:59

Información sobre el pago




- Precio de la sublicencia:
 - Base Imponible: 0 €
 - IVA: 21% (0 €)
 - Total: 0 €
- Número de la factura:
- Fecha de la factura: No emitida
- Número de albarán interno: 2017-02-13-SUBL-381-10148
- IBAN:
- SWIFT:

Información sobre la sublicencia

- Nombre: ANA MARÍA
- Email: amhorta@sescam.jcom.es
- País: España
- Fecha de solicitud: 12 de February de 2017 a las 23:16
- Número de administraciones: 150
- Financiación mayoritaria por una entidad: Académica
- Entidad desde la que solicita la sublicencia: Universidad
- Promotor del proyecto: Investigador realizando Tesis Doctoral

Información sobre el estudio

- Nombre: Análisis coste-efectividad del tratamiento de la Esclerosis Múltiple en el Área sanitaria de Guadalajara*
- Uso: Evaluación económica de las intervenciones sanitarias
- Objetivos: Conocer el coste real de la EM en el área sanitaria de Guadalajara. Se analizarán los costes directos y los indirectos. Evaluar la calidad de vida de los pacientes con EM.
- Período: 2017-01-03 - 2018-01-05
- Diseño: Cohortes
- Población: pacientes con Esclerosis Múltiple en tratamiento con FAMES de la provincia de Guadalajara
- Enfermedad o síntoma: Sistema nervioso
- Modo de administración: Por entrevistador
- Soporte técnico: Papel Impreso



11049142

Número identificador: _____



Fecha de hoy: _____ / _____ / **2 0**
Día Mes Año

Fecha de su nacimiento: _____ / _____ / _____
Día Mes Año

**Cuestionario de Calidad de Vida
específico de Esclerosis Múltiple**

MSQOL-54

Versión española del Multiple Sclerosis
Quality of Life-54 (MSQOL-54), adaptada
por M. Aymerich y cols.





11049142

Por favor conteste las siguientes preguntas. Algunas preguntas pueden parecerse a otras pero cada una es diferente.

Tómese el tiempo necesario para leer cada pregunta, y marque con una cruz la casilla que mejor describa su respuesta.

¡Gracias por contestar a estas preguntas!

1. En general, usted diría que su salud es:

Excelente

☐ 1

Muy buena

☐ 2

Buena

☐ 3

Regular

☐ 4

Mala

☐ 5

2. ¿Cómo diría usted que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

Mucho mejor
ahora que hace
un año

☐ 1

Algo mejor
ahora que hace
un año

☐ 2

Más o menos
igual que hace
un año

☐ 3

Algo peor ahora
que hace un
año

☐ 4

Mucho peor
ahora que hace
un año

☐ 5



11049142

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

ACTIVIDADES	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
3. Esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5. Coger o llevar la bolsa de la compra	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6. Subir <u>varios</u> pisos por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7. Subir <u>un sólo</u> piso por la escalera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8. Agacharse o arrodillarse	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9. Caminar <u>un kilómetro o más</u>	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10. Caminar varios centenares de metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11. Caminar unos 100 metros	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12. Bañarse o vestirse por sí mismo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3



11049142

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
13. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
14. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
15. ¿Tuvo que <u>dejar de hacer algunas tareas</u> en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
16. ¿Tuvo <u>dificultad</u> para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal)?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
17. ¿Tuvo que <u>reducir el tiempo</u> dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
18. ¿Hizo <u>menos</u> de lo que hubiera querido hacer, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
19. Hizo su trabajo o sus actividades cotidianas <u>menos cuidadosamente</u> que de costumbre, <u>por algún problema emocional</u> ?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11049142

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

DOLOR

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

No, ninguno	Sí, muy poco	Sí, un poco	Sí, moderado	Sí, mucho	Sí, muchísimo
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



11049142

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia...

	Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
23. se sintió lleno de vitalidad?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
24. estuvo muy nervioso?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
25. se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
26. se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
27. tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
28. se sintió desanimado y deprimido?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
29. se sintió agotado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
30. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
31. se sintió cansado?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
32. se sintió descansado al despertarse por la mañana?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

33. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

SALUD EN GENERAL

Por favor, diga si le parece CIERTA o FALSA cada una de las siguientes frases:

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
34. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35. Estoy tan sano como cualquiera	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36. Creo que mi salud va a empeorar	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
37. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

PREOCUPACIÓN POR LOS PROBLEMAS DE SALUD

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
38. estuvo desanimado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
39. se sintió frustrado por su salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
40. fue su salud una preocupación en su vida?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
41. se sintió agobiado por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN COGNITIVA

11049142

Durante las 4 últimas semanas, ¿cuántas veces...

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
42. le costó concentrarse y pensar?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
43. le costó mantener la atención en una actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
44. tuvo problemas de memoria?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
45. notaron otras personas, como familiares o amigos que tiene problemas de memoria o concentración?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

FUNCIÓN SEXUAL

Las preguntas que siguen se refieren a su función sexual y su satisfacción con ésta. Por favor, conteste con la mayor exactitud posible refiriéndose sólo a las 4 últimas semanas.

Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto fue para usted un problema cada uno de los siguientes aspectos?

HOMBRE	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
47. Dificultad para conseguir o mantener la erección	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

MUJER	Nada problemático	Un poco problemático	Bastante problemático	Muy problemático
46. Falta de interés sexual	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
47. Tener una lubricación vaginal insuficiente	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
48. Dificultad para tener un orgasmo	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
49. Capacidad para satisfacer sexualmente a su pareja	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4



11049142

50. En general, durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto estuvo satisfecho con su función sexual?

- | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Muy
satisfecho | Algo
satisfecho | Ni satisfecho ni
insatisfecho | Algo
insatisfecho | Muy
insatisfecho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

51. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto problemas intestinales (estreñimiento, etc) o urinarios han dificultado sus actividades sociales habituales con familiares, amigos, vecinos u otras personas?

- | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

52. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha limitado para disfrutar de la vida?

- | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Nada | Un poco | Regular | Bastante | Mucho |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

CALIDAD DE VIDA

53. En general, ¿cómo valoraría usted su calidad de vida? Marque un número en la escala siguiente:

10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La mejor calidad de vida posible					La peor calidad de vida posible, igual o peor que estar muerto					

54. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor cómo se siente con su vida en general?

- | | | | | | | |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Horrible | Infeliz | En general,
insatisfecho | A veces
satisfecho y
a veces
insatisfecho | En general,
satisfecho | Contento | Encantado |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 | <input type="checkbox"/> 6 | <input type="checkbox"/> 7 |

ANEXO 13: TSQM (versión 1.4). CUESTIONARIO MODIFICADO SOBRE LA SATISFACCIÓN CON EL MEDICAMENTO

Paciente:

NHC:

- ☐ Grupo 1 (MP IV)
- ☐ Grupo 2 (FM MPO)

Si el paciente ha utilizado ambas vías de administración, hace la encuesta 2 veces (IV y MPO).

1,2,3.- Indique el grado de satisfacción con la efectividad del medicamento para tratar el brote de EM:

- ☐ 1 Sumamente insatisfecho
- ☐ 2 Muy insatisfecho
- ☐ 3 Insatisfecho
- ☐ 4 Algo insatisfecho
- ☐ 5 Satisfecho
- ☐ 6 Muy satisfecho
- ☐ 7 Sumamente satisfecho

4.- ¿Tuvo algún efecto adverso secundario por el medicamento para tratar el brote de EM? Si la respuesta es negativa, pasar a la pregunta 9.

- ☐ Sí
- ☐ No

5,6,7.- Indique el grado de molestia de los efectos secundarios sobre su salud física y su capacidad mental.

- ☐ 1 Muchísimo
- ☐ 2 Mucho
- ☐ 3 Algo
- ☐ 4 Muy
- ☐ 5 Nada

8.- ¿Qué efecto adverso tuvo usted tras la administración de la MP IV u oral?

- ☐ Molestias digestivas
- ☐ Náuseas o vómitos
- ☐ Enrojecimiento facial o lesiones cutáneas
- ☐ Edemas en extremidades
- ☐ Dolor de cabeza
- ☐ Insomnio
- ☐ Incremento de peso
- ☐ Cambios de humor
- ☐ Otros

9,10,11.- ¿Hasta qué punto fue fácil o difícil tomar el medicamento?

- ☐ 1 Sumamente difícil
- ☐ 2 Muy difícil
- ☐ 3 Difícil
- ☐ 4 Algo fácil
- ☐ 5 Fácil
- ☐ 6 Muy fácil
- ☐ 7 Sumamente fácil

12,13,14.- Indique el grado de satisfacción global con el tratamiento del brote de EM:

- ☐ 1 Sumamente insatisfecho
- ☐ 2 Muy insatisfecho
- ☐ 3 Insatisfecho
- ☐ 4 Algo insatisfecho
- ☐ 5 Satisfecho
- ☐ 6 Muy satisfecho
- ☐ 7 Sumamente satisfecho

15.- Tras la administración de MP, ¿ha tenido que volver al Servicio de Urgencias o ha sido hospitalizado por no haberse recuperado del brote?

- ☐ Sí
- ☐ No

17.- Para el tratamiento de los brotes de EM, ¿Por qué vía prefiere recibir el tratamiento?

- ☐ Vía oral
- ☐ Vía intravenosa

ANEXO 14: TABLA DE COSTES DE LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD (AÑOS 2012-2016)

Tabla de costes FME. Diciembre 2016 (Fuente: Nomenclator de prescripción AGEMED)

Fármaco	PVL	RD 8/2010	IVA	Coste anual
Interferon beta 1a IM 4 jer	835,82	-7,50%	4%	9.648,72
Interferon beta 1b SC 15 jer	865	-7,50%	4%	9.985,56
Interferon beta 1a SC 22 mcg 12 jer	778,15	-7,50%	4%	8.982,96
Interferon beta 1a SC 44 mcg 12 jer	1.167,21	-7,50%	4%	13.474,32
Acetato de Glatiramero 20 mg 28 jer	781,25	15%	4%	690,62
Acetato de Glatiramero 40 mg 12 jer	703,12	7,50%	4%	8.116,80
Teriflunomida 14 mg 56 comp	1.053,18	-7,50%	4%	12.157,92
Dimetilfumarato 120 mg 14 cáps	134,3	-7,50%	4%	129,20
Dimetilfumarato 240 mg 56 cáps	1.074,40	-7,50%	4%	12.402,84
Fingolimod 0,5 mg 28 cáps	1.600	-7,50%	4%	18.470,40
Natalizumab 300 mg 1 vial	1.636,85	-7,50%	4%	18.895,80
Fampridina 10 mg 56 comp	211,54	-7,50%	4%	2.442,00
Fampridina 10 mg 28 comp	105,77	-7,50%	4%	101,75

IM: intramuscular; SC: subcutáneo; jer: jeringa; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; PVL: precio venta laboratorio; IVA: Impuesto sobre el valor añadido

Tabla de costes FME. Diciembre 2015 (Fuente: Nomenclator de prescripción AGEMED)

Fármaco	PVL	RD 8/2010	IVA	Coste anual
Interferon beta 1a IM 4 jer	835,82	-7,50%	4%	9.648,72
Interferon beta 1b SC 15 jer	865	-7,50%	4%	9.985,56
Interferon beta 1a SC 22 mcg 12 jer	778,15	-7,50%	4%	8.982,96
Interferon beta 1a SC 44 mcg 12 jer	1.167,21	-7,50%	4%	13.474,32
Acetato de Glatiramero 20 mg 28 jer	781,25	7,5%	4%	690,62
Acetato de Glatiramero 40 mg 12 jer	703,12	7,5%	4%	8.116,80
Teriflunomida 14 mg comp	1.053,18	-7,50%	4%	12.157,92
Dimetilfumarato 120 mg 14 cáps	134,3	-7,50%	4%	129,20
Dimetilfumarato 240 mg 56 cáps	1.074,40	-7,50%	4%	12.402,84
Fingolimod 0,5 mg 28 cáps	1.600	-7,50%	4%	18.470,40
Natalizumab 300 mg 1 vial	1.636,85	-7,50%	4%	18.895,80
Fampridina 10 mg 56 comp	211,54	-7,50%	4%	2.442,00
Fampridina 10 mg 28 comp	105,77	-7,50%	4%	101,75

IM: intramuscular; SC: subcutáneo; jer: jeringa; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; PVL: precio venta laboratorio; IVA: Impuesto sobre el valor añadido

Tabla de costes FME. Diciembre 2014 (Fuente: Nomenclator de prescripción AGEMED)

Fármaco	PVL	RD 8/2010	IVA	Coste anual
Interferon beta 1a IM 4 jer	835,82	-7,50%	4%	9.648,72
Interferon beta 1b SC 15 jer	865	-7,50%	4%	9.985,56
Interferon beta 1a SC 22 mcg 12 jer	778,15	-7,50%	4%	8.982,96
Interferon beta 1a SC 44 mcg 12 jer	1.167,21	-7,50%	4%	13.474,32
Acetato de Glatiramero 20 mg 28 jer	781,25	7,5%	4%	690,62
Acetato de Glatiramero 40 mg 12 jer	703,12	7,5%	4%	8.116,80
Fingolimod 0,5 mg 28 cáps	1.600	-7,50%	4%	18.470,40
Natalizumab 300 mg 1 vial	1.636,85	-7,50%	4%	18.895,80
Fampridina 10 mg 56 comp	211,54	-7,50%	4%	2.442,00
Fampridina 10 mg 28 comp	105,77	-7,50%	4%	101,75

IM: intramuscular; SC: subcutáneo; jer: jeringa; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; PVL: precio venta laboratorio;
IVA: Impuesto sobre el valor añadido

Tabla de costes FME. Diciembre 2013 (Fuente: Nomenclator de prescripción AGEMED)

Fármaco	PVL	RD 8/2010	IVA	Coste anual
Interferon beta 1a IM 4 jer	835,82	-7,50%	4%	9.648,72
Interferon beta 1b SC 15 jer	865	-7,50%	4%	9.985,56
Interferon beta 1a SC 22 mcg 12 jer	778,15	-7,50%	4%	8.982,96
Interferon beta 1a SC 44 mcg 12 jer	1.167,21	-7,50%	4%	13.474,32
Acetato de Glatiramero 20 mg 28 jer	781,25	7,5%	4%	690,62
Acetato de Glatiramero 40 mg 12 jer	703,12	7,5%	4%	8.116,80
Fingolimod 0,5 mg 28 cáps	1.600	-7,50%	4%	18.470,40
Natalizumab 300 mg 1 vial	1.636,85	-7,50%	4%	18.895,80
Fampridina 10 mg 56 comp	211,54	-7,50%	4%	2.442,00
Fampridina 10 mg 28 comp	105,77	-7,50%	4%	101,75

IM: intramuscular; SC: subcutáneo; jer: jeringa; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; PVL: precio venta laboratorio;
IVA: Impuesto sobre el valor añadido

Tabla de costes FME. Diciembre 2012 (Fuente: Nomenclator de prescripción AGEMED)

Fármaco	PVL	RD 8/2010	IVA	Coste anual
Interferon beta 1a IM 4 jer	835,82	-7,50%	4%	9.648,72
Interferon beta 1b SC 15 jer	865	-7,50%	4%	9.985,56
Interferon beta 1a SC 22 mcg 12 jer	778,15	-7,50%	4%	8.982,96
Interferon beta 1a SC 44 mcg 12 jer	1.167,21	-7,50%	4%	13.474,32
Acetato de Glatiramero 20 mg 28 jer	781,25	7,5%	4%	690,62
Acetato de Glatiramero 40 mg 12 jer	703,12	7,5%	4%	8.116,80
Fingolimod 0,5 mg 28 cáps	1.600	-7,50%	4%	18.470,40
Natalizumab 300 mg 1 vial	1.636,85	-7,50%	4%	18.895,80

IM: intramuscular; SC: subcutáneo; jer: jeringa; cáps: cápsulas; comp: comprimidos; PVL: precio venta laboratorio;
IVA: Impuesto sobre el valor añadido

ANEXO 15: TABLA DE COSTES. DEPARTAMENTO DE CONTABILIDAD ANALÍTICA AGI DE GUADALAJARA

Coste unitario	2012	2013	2014	2015	2016
Consulta NRL	125,05	105,15	109,34	125,26	128,77
RMN	162,37	164,96	148,20	150,05	136,47
Estancia NRL	454,59	453,37	409,87	389,53	486,39
EKG	15,62	14,06	12,35	14,40	14,97
Analítica	5,00	4,98	4,80	7,12	6,95
Hospital de día	206,06	210,04	197,76	202,64	240,09

NRL: Neurología; RMN: Resonancia Magnética Nuclear; EKG: electrocardiograma; Analítica, incluye el coste de: hemograma + Creatinina+ Glucosa+ Colesterol+ Ácido úrico+ Triglicéridos+ ALT+ TSH; Hospital de día: incluye el coste de la infusión intravenosa de natalizumab en el H. de día médico

ANEXO 16: CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS DE LA TESIS

Horta-Hernández AM, Esaclera-Izquierdo B, Yusta-Izquierdo A, et al. High-dose oral methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: cost-minimisation analysis and patient's satisfaction. Eur J Hosp Pharm Published Online First: 28 April 2018. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-001499

24th EAHP Congress. 27-29 March 2019, Barcelona (Spain): *"Health related Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients Treated with Disease Modifying Therapies"*

23rd EAHP Congress. 21-23 March 2018, Gothenburg (Sweden): *"Health related Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients"*, selected for oral presentation during poster walking

22nd EAHP Congress. 20-24 March 2017, Cannes (France): *"Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients: experience in a University Hospital Outpatient Pharmacy"*

XIII Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Industrial y Galénica. Universidad de Alcalá, enero de 2017. *"Fórmula Magistral de Metilprednisolona oral para el tratamiento de los brotes de Esclerosis Múltiple: experiencia en un Hospital Universitario"*.

XII Jornada Científica de la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria. Alcázar de San Juan (Ciudad Real), 21 y 22 de abril de 2017. *"Análisis del uso de metilprednisolona oral para el tratamiento de los brotes de Esclerosis Múltiple en los Hospitales de Castilla-La Mancha"*

XI Jornada Científica de la Sociedad Castellano Manchega de Farmacia Hospitalaria. Ciudad Real, 22 y 23 de abril de 2016. *"Evolución de los tratamientos para Esclerosis Múltiple dispensados en el Hospital durante el periodo 2010-2015"*.

61 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Gijón, 4-7 octubre de 2016. *"Análisis de los tratamientos para la Esclerosis Múltiple dispensados en un Hospital de segundo nivel en la década 2005-2015"*.

60 Congreso Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia 10-13 noviembre de 2015. *"Uso de metilprednisolona oral para el tratamiento de los brotes de Esclerosis Múltiple"*